

## Sažetak karakteristika lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

LINATIN MET  
2,5 mg/850 mg  
2,5 mg/1000 mg  
filmom obložena tableta  
*linagliptin/metformin*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Linatin Met 2,5 mg/850 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 850 mg metformin hidrohlorida.

Linatin Met 2,5 mg/1000 mg: jedna filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 1000 mg metformin hidrohlorida.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Linatin Met 2,5 mg/850 mg: Svijetlo narandžasta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta.

Linatin Met 2,5 mg/1000 mg: Svijetlo ružičasta, ovalna, bikonveksna filmom obložena tableta.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Linatin Met je indiciran kod odraslih sa dijabetes melitusom tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelesnoj aktivnosti za poboljšanje kontrole glikemije:

- kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola na njihovoj maksimalno podnošljivoj dozi samog metformina
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa, uključujući inzulin, kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i tih lijekova
- kod pacijenata koji se već liječe kombinacijom linagliptina i metformina u obliku zasebnih tableta.

(za dostupne podatke o različitim kombinacijama vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### ***Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR $\geq$ 90 ml/min)***

Dozu antihiperглиkemijske terapije Linatinom Met potrebno je individualizirati na osnovu pacijentovog trenutnog režima, efikasnosti i podnošljivosti, pri čemu se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena dnevna doza od 5 mg linagliptina plus 2000 mg metforminhlorida.

##### Pacijenti kod kojih glikemija nije adekvatno kontrolisana monoterapijom najvišom podnošljivom dozom metformina

Za pacijente kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola metforminom kao monoterapijom, uobičajena početna doza Linatina Met mora osigurati linagliptin u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno (5 mg ukupna dnevna doza) plus doza metformina koja se već uzima.

##### Pacijenti koji se prebacuju sa istovremene primjene linagliptina i metformina

Za pacijente koji se prebacuju sa istovremene primjene linagliptina i metformina, primjenu Linatina Met je potrebno početi na dozi linagliptina i metformina koja se već uzima.

Pacijenti kod kojih glikemija nije adekvatno kontrolisana dvojnou kombinovanou terapijou sa najvišou podnošljivou dozou metformina i sulfonilureje

Doza Linatina Met mora osigurati linagliptin u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno (5 mg ukupna dnevna doza) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. Kada se linagliptin plus metforminhlorid primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za pacijente kod kojih glikemija nije adekvatno kontrolisana dvojnou kombinovanou terapijou sa inzulinom i najvišou podnošljivou dozou metformina

Doza Linatina Met mora osigurati linagliptin u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno (ukupna dnevna doza 5 mg) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. Kada se kombinacija linagliptin plus metforminhlorid primjenjuje zajedno s inzulinom, može biti potrebna niža doza inzulina radi smanjenja rizika od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za različite doze metformina, Linatin Met je dostupan u jačinama od 2,5 mg linagliptina plus 850 mg metforminhlorida i 2,5 mg linagliptina plus 1000 mg metforminhlorida.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

S obzirom da se metformin izlučuje putem bubrega, Linatin Met se mora uzimati s oprezom kako se dob povećava. Praćenje funkcije bubrega je nužno kako bi se pomoglo u prevenciji laktacidoze povezane s metforminom, naročito kod starijih pacijenata (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Brzinu glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. Kod pacijenata s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i kod starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci. Faktore koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina kod pacijenata s GFR<60 ml/min. Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Linatin Met, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

Tabela 1: Doziranje za pacijente sa oštećenjem bubrega

<u>GFR ml/min</u>	<u>Metformin</u>	<u>Linagliptin</u>
60 - 89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Nema prilagođavanja doze.
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovinu maksimalne doze.	Nema prilagođavanja doze.
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovinu maksimalne doze.	Nema prilagođavanja doze.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Nema prilagođavanja doze.

##### *Oštećenje funkcije jetre*

Linatin Met se ne preporučuje kod pacijenata s oštećenjem jetre zbog aktivne supstance metformin (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Nedostaje kliničko iskustvo pri upotrebi kombinacije linagliptin/metformin kod pacijenata s oštećenjem funkcije jetre.

##### *Pedijatrijska populacija*

Kliničko ispitivanje nije ustanovilo efikasnost kod pedijatrijskih pacijenata u dobi od 10 do 17 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Stoga se ne preporučuje liječenje djece i adolescenata linagliptinom. Linagliptin nije ispitan kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 10 godina.

#### Način primjene

Linatin Met se uzima dvaput dnevno uz obroke kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.

Svi pacijenti moraju nastaviti svoju dijetu s odgovarajućom raspodjelom unosa ugljikohidrata tokom dana. Pacijenti s prekomjernom tjelesnom težinom moraju nastaviti režim prehrane s ograničenim energetske unosom.

U slučaju propuštanja doze, potrebno ju je uzeti čim se pacijent sjeti. Međutim, ne smije se istovremeno uzeti dvostruka doza. U tom je slučaju propuštenu dozu potrebno preskočiti.

#### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivne supstance ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza).
- Dijabetička pretkoma.
- Teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka.
- Bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva (naročito akutna bolest ili pogoršanje hronične bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavnog infarkta miokarda, šoka.
- Oštećenje jetre, akutna alkoholna intoksikacija, alkoholizam (vidjeti dio 4.5).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

##### Općenito

Linatin Met se ne smije primjenjivati kod pacijenata s dijabetesom tipa 1.

##### Hipoglikemija

Kada se na osnovno liječenje metforminom dodao linagliptin uz sulfonilureju, povećala se incidencija hipoglikemije u odnosu na placebo.

Poznato je da sulfonilureje i inzulin izazivaju hipoglikemiju. Stoga se savjetuje oprez kada se Linatin Met primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom. Može se razmotriti sniženje doze sulfonilureje ili inzulina (vidjeti dio 4.2).

Hipoglikemija nije utvrđena kao neželjeno djelovanje linagliptina, metformina ili kombinacije linagliptin plus metformin. U kliničkim ispitivanjima, stope incidencije hipoglikemije bile su uporedivo niske kod pacijenata koji su uzimali linagliptin u kombinaciji s metforminom ili metformin kao monoterapiju.

##### Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, povišena temperatura ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

Kod pacijenata liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAID-ovi). Drugi faktori rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontrolisan dijabetes, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istovremena primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Pacijenti i/ili njegovatelji moraju biti informisani o riziku od laktacidoze. Karakteristike laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, pacijent treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć ljekara. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišen nivo laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

#### *Pacijenti sa potvrđenom ili suspektnom mitohondrijskom bolešću*

Kod pacijenata sa potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. *Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes*, MELAS) i dijabetes melitus i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. *Maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

#### Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili za vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovo procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.5.

#### Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovno nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran kod pacijenata sa GFR<30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3.

#### Funkcija srca

Pacijenti sa zatajenjem srca imaju veći rizik od hipoksije i oštećenja bubrega. Kod pacijenata sa stabilnim hroničnim zatajenjem srca, Linatin Met se može primjenjivati uz redovni nadzor funkcije srca i bubrega. Za pacijente s akutnim i nestabilnim zatajenjem srca, Linatin Met je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

#### Hirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme hirurškog zahvata pod opštom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od hirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

#### Starije osobe

Potreban je oprez u liječenju pacijenata u dobi od 80 i više godina (vidjeti dio 4.2).

#### Promjena u kliničkom statusu pacijenata s prethodno kontrolisanim dijabetesom tipa 2

S obzirom da Linatin Met sadrži metformin, pacijent s prethodno dobro kontrolisanim dijabetesom tipa 2 na Linatinu Met koji razvije laboratorijske abnormalnosti ili kliničku bolest (naročito nejasno i loše definisanu bolest), mora se hitno ocijeniti u pogledu dokaza ketoacidoze ili laktacidoze. Ocjena mora uključivati elektrolite i ketone u serumu, glukozu u krvi i, ako je indicirano, pH i vrijednost laktata, piruvata i metformina u krvi. Ako nastupi acidoza bilo kojeg oblika, liječenje Linatinom Met mora se odmah prekinuti, te započeti druge odgovarajuće korektivne mjere.

#### Akutni pankreatitis

Upotreba Linatina Met povezana je s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Kod pacijenata koji uzimaju linagliptin primijećen je akutni pankreatitis. Tokom ispitivanja sigurnosti primjene za kardiovaskularni sistem i bubrege (CARMELINA) uz medijan razdoblja posmatranja od 2,2 godine, ustanovljeni akutni pankreatitis bio je prijavljen kod 0,3% pacijenata liječenih linagliptinom te kod 0,1% pacijenata koji su

primali placebo. Pacijente je potrebno informisati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Linatin Met; a ukoliko se akutni pankreatitis potvrdi, Linatin Met se ne smije ponovo primijeniti. Potreban je oprez u pacijenata s pankreatitisom u anamnezi.

#### Bulozni pemfigoid

Bulozni pemfigoid primijećen je kod pacijenata koji uzimaju linagliptin. Tokom ispitivanja CARMELINA, bulozni pemfigoid bio je prijavljen kod 0,2% pacijenata na liječenju linagliptinom te ni kod jednog pacijenta koji je primao placebo. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Linatin Met.

#### Vitamin B12

Metformin može sniziti nivo vitamina B12. Rizik od nastanka niskog nivoa vitamina B12 povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili kod pacijenata s faktorima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B12. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B12 (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti nivo vitamina B12 u serumu. Periodično praćenje nivoa vitamina B12 može biti potrebno kod pacijenata s faktorima rizika za nedostatak vitamina B12.

Potrebno je nastaviti terapiju metforminom sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok se provodi odgovarajuća terapija za korigovanje nedostatka vitamina B12 u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Međutim, takva ispitivanja provedena su s aktivnim supstancama, linagliptinom i metforminom, pojedinačno. Istovremena primjena višekratnih doza linagliptina i metformina nije značajno promijenila farmakokinetiku bilo linagliptina ili metformina kod zdravih dobrovoljaca i pacijenata.

#### Linagliptin

##### *Procjena interakcija lijeka in vitro*

Linagliptin je niskokompetitivan te slab do umjeren mehanizmom uslovljen inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, ali ne inhibira druge CYP-izoenzime. Nije induktor CYP izoenzima.

Linagliptin je P-glikoproteinski supstrat koji s niskom potentnošću inhibira prenos digoksina posredovan P-glikoproteinom. Na osnovu ovih rezultata kao i *in vivo* ispitivanja interakcija lijekova, ne smatra se da linagliptin izaziva interakcije s drugim P-gp supstratima.

##### *Procjena interakcija lijeka in vivo*

##### *Efekti drugih lijekova na linagliptin*

U nastavku opisani klinički podaci ukazuju da je rizik od klinički značajnih interakcija u istovremenoj primjeni lijekova nizak.

##### **Metformin:**

Istovremena primjena višestrukih doza metforminhlorida od 850 mg tri puta dnevno s 10 mg linagliptina jednom dnevno nije klinički značajno promijenila farmakokinetiku linagliptina kod zdravih ispitanika.

##### **Sulfonilureje:**

Farmakokinetika 5 mg linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nije se promijenila uslijed istovremene primjene jednokratne doze od 1,75 mg glibenklamida (gliburid).

##### **Ritonavir:**

Istovremena primjena jednokratne oralne doze 5 mg linagliptina i višestrukih oralnih doza 200 mg ritonavira, snažnog inhibitora P-glikoproteina i CYP3A4, povećala je AUC i Cmax linagliptina oko dva,

odnosno tri puta. Koncentracije nevezanog lijeka, koje su obično niže od 1% pri terapijskoj dozi linagliptina, povećale su se 4-5 puta nakon istovremene primjene s ritonaviro. Simulacije koncentracija linagliptina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, sa ili bez ritonavira, pokazale su da povećanje u izloženosti neće biti povezano s povećanom akumulacijom. Ove promjene u farmakokinetici linagliptina ne smatraju se klinički značajnima. Stoga se ne očekuju klinički značajne interakcije s drugim inhibitorima P-glikoproteina/CYP3A4.

Rifampicin:

Višestruka istovremena primjena 5 mg linagliptina s rifampicinom, potentnim induktorom P-glikoproteina i CYP3A4, rezultirala je smanjenjem AUC i Cmax linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže za 39,6%, odnosno 43,8% i smanjenom inhibicijom DPP-4 za približno 30% pri najnižoj koncentraciji. Stoga se ne mora nužno postići potpuna efikasnost linagliptina u kombinaciji sa snažnim P-gp induktorima, posebno pri njihovoj dugotrajnoj primjeni. Istovremena primjena s drugim snažnim induktorima P-glikoproteina i CYP3A4, kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, nije ispitivana.

#### Efekti linagliptina na druge lijekove

U kliničkim ispitivanjima, kako je opisano u nastavku, linagliptin nije imao klinički značajan efekat na farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, varfarina, digoksina ili oralnih kontraceptiva, što pruža *in vivo* dokaz za nisku sklonost uzrokovanju interakcija sa supstratima enzima CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina te transporterima organskih kationa (OCT).

Metformin:

Istovremena primjena višestrukih dnevnih doza od 10 mg linagliptina s 850 mg metforminhlorida, supstrata OCT-a, nije imala značajan efekat na farmakokinetiku metformina kod zdravih ispitanika. Stoga, linagliptin nije inhibitor prenosa posredovanog OCT-om.

Sulfonilureje:

Istovremena primjena višestrukih oralnih doza od 5 mg linagliptina i jednokratne oralne doze 1,75 mg glibenklamida (gliburid) rezultirala je klinički neznčajnim smanjenjem i AUC i Cmax glibenklamida za 14%. S obzirom da se glibenklamid prvenstveno metabolizira putem CYP2C9, ovi podaci također idu u prilog zaključku da linagliptin nije inhibitor CYP2C9. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s drugim sulfonilurejama (npr. glipizid, tolbutamid i glimepirid) koje se, poput glibenklamida, prvenstveno eliminiraju putem CYP2C9.

Digoksin:

Istovremena primjena višestrukih dnevnih doza 5 mg linagliptina s višestrukim dozama 0,25 mg digoksina nije imala efekat na farmakokinetiku digoksina kod zdravih ispitanika. Stoga, linagliptin ne inhibira prenos posredovan P-glikoproteinom *in vivo*.

Varfarin:

Višestruke dnevne doze 5 mg linagliptina nisu promijenile farmakokinetiku S(-) ili R(+) varfarina, supstrata izoenzima CYP2C9, koji je bio primijenjen u jednokratnoj dozi.

Simvastatin:

Višestruke dnevne doze linagliptina imale su minimalan efekat na farmakokinetiku simvastatina u stanju dinamičke ravnoteže, osjetljivog supstrata enzima CYP3A4, kod zdravih ispitanika. Nakon primjene supraterepijske doze 10 mg linagliptina istovremeno s 40 mg simvastatina dnevno u trajanju od 6 dana, AUC simvastatina u plazmi povećan je za 34%, a Cmax u plazmi za 10%.

Oralni kontraceptivi:

Istovremena primjena s 5 mg linagliptina nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela ili etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže.

Metformin

*Kombinacija čija primjena zahtijeva mjere opreza*

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemskim i lokalnim putevima), beta-2 agonisti i diuretici imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost. Pacijente se mora informisati te im se češće pratiti glukoza u krvi, naročito na početku liječenja takvim lijekovima. Ako je neophodno, doza antihiperglikemijskog lijeka mora se prilagoditi tokom liječenja drugim lijekom ili nakon prekida njegovog uzimanja.

Neki lijekovi mogu štetno uticati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, posebno diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

#### Transporteri organskih kationa (OCT)

Metformin je supstrat i transportera OCT1 i transportera OCT2. Istovremena primjena metformina s

- inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti efikasnost metformina.
- induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i efikasnost metformina.
- inhibitorima OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina putem bubrega i tako dovesti do povišenja koncentracije metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može promijeniti efikasnost metformina i njegovu eliminaciju putem bubrega.

Stoga se savjetuje oprez, posebno kod pacijenata s oštećenjem bubrega, kad se ti lijekovi primjenjuju istovremeno s metforminom, jer se koncentracija metformina u plazmi može povisiti. Ako je potrebno, može se razmotriti i prilagođavanje doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu promijeniti efikasnost metformina.

#### *Istovremena primjena koja se ne preporučuje*

##### Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, posebno u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

##### Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uslovom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Primjena linagliptina nije ispitivana na trudnicama. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktan ili indirektan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Ograničeni podaci kod trudnica ukazuju da upotreba metformina kod trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Neklinička ispitivanja uticaja na reprodukciju nisu ukazala na dodatne teratogene efekte povezane s istovremenom primjenom linagliptina i metformina.

Linatin Met se ne smije primjenjivati u trudnoći. Ako pacijentica namjerava zatrudnjeti, ili ako dođe do trudnoće, liječenje Linatinom Met se mora prekinuti te se prebaciti na liječenje inzulinom čim je prije moguće u cilju smanjenja rizika od fetalnih malformacija povezanih s abnormalnim vrijednostima glukoze u krvi.

### Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se i metformin i linagliptin izlučuju u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Metformin se izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi u malim količinama. Nije poznato izlučuje li se linagliptin u majčino mlijeko. Potrebno je donijeti odluku treba li prekinuti dojenje ili prekinuti primjenu Linatina Met, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

## Plodnost

Nije ispitan učinak Linatina Met na plodnost kod ljudi. Nisu primijećena neželjena djelovanja linagliptina na plodnost kod mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama**

Linatin Met ne utiče ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama. Međutim, potrebno je upozoriti pacijente na rizik od hipoglikemije kada se Linatin Met uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju (npr. sulfonilureje).

### **4.8 Neželjena djelovanja**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost linagliptina 2,5 mg dvaput dnevno (ili njegovog bioekvivalenta od 5 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s metforminom ocjenjivana je na više od 6800 pacijenata s dijabetes melitusom tipa 2. U placebom kontrolisanim ispitivanjima više od 1800 pacijenata bilo je liječeno terapijskom dozom od 2,5 mg linagliptina dvaput dnevno (ili njegovim bioekvivalentom od 5 mg linagliptina jednom dnevno) u kombinaciji s metforminom u trajanju  $\geq 12/24$  sedmice.

U združenoj analizi sedam placebom kontrolisanih ispitivanja, ukupna incidencija štetnih događaja kod pacijenata liječenih placebom i metforminom bila je slična grupi na linagliptinu 2,5 mg i metforminu (54,3% i 49,0%). Prekid liječenja zbog štetnih događaja bio je uporediv kod pacijenata koji su primali placebo i metformin u poređenju sa pacijentima liječenim linagliptinom i metforminom (3,8% i 2,9%).

Najčešće prijavljeno neželjeno djelovanje za kombinaciju linagliptin plus metformin bilo je proljev (1,6%) sa uporedivom stopom kombinacije metformin plus placebo (2,4%).

Hipoglikemija se može pojaviti kada se Linatin Met primjenjuje zajedno sa sulfonilurejom ( $\geq 1$  slučaj na 10 pacijenata).

#### Tabelarni prikaz neželjenih djelovanja

Neželjena djelovanja u svim kliničkim ispitivanjima s kombinacijom linagliptin+metformin ili uz primjenu pojedinačnih komponenti (linagliptina ili metformina) u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet navedena su u nastavku prema klasifikaciji organskih sistema. Neželjena djelovanja koja su prethodno bila prijavljena uz primjenu pojedinačnih aktivnih supstanci mogu biti potencijalna neželjena djelovanja lijeka Linatin Met, čak i ako nisu bila primijećena u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

Neželjena djelovanja su navedena prema klasifikaciji organskih sistema i apsolutnoj učestalosti. Učestalost pojavljivanja definisana je kao: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), veoma rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tabela 2: Neželjena djelovanja prijavljena kod pacijenata koji su primali linagliptin + metformin kao monoterapiju (kao pojedinačne komponente ili u kombinaciji) ili kao dodatnu terapiju uz druge antidijabetske terapije u kliničkim ispitivanjima te iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet**

Klasifikacija organskih sistema Neželjeno djelovanje	Učestalost neželjenog djelovanja
<b>Infekcije i infestacije</b>	
Nazofaringitis	manje često
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
Preosjetljivost (npr. hiperreaktivnost bronha)	manje često
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	

Hipoglikemija <sup>1</sup>	veoma često
Laktacidoza <sup>§</sup>	veoma rijetko
Smanjen nivo/nedostatak vitamina B12 <sup>§, †</sup>	često
<b>Poremećaj nervnog sistema</b>	
Poremećaj okusa <sup>§</sup>	često
<b>Respiratorni, torakalni i poremećaji medijastinuma</b>	
Kašalj	manje često
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	
Smanjen apetit	manje često
Proljevi	često
Mučnina	često
Pankreatitis	rijetko <sup>#</sup>
Povraćanje	manje često
Konstipacija <sup>2</sup>	manje često
Bol u abdomenu <sup>§</sup>	veoma često
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
Poremećaji funkcije jetre <sup>2</sup>	manje često
Hepatitis <sup>§</sup>	veoma rijetko
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
Angioedem	rijetko
Urtikarija	rijetko
Eritem <sup>§</sup>	veoma rijetko
Osip	manje često
Pruritus	manje često
Bulozni pemfigoid	rijetko <sup>#</sup>
<b>Pretrage</b>	
Povišena amilaza	manje često
Povišena lipaza <sup>*</sup>	često

\* na osnovu povišenja lipaze >3xGGN primijećenih u kliničkim ispitivanjima

# na osnovu *Ispitivanja sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sistem i bubrege (CARMELINA)*, vidjeti u nastavku

§ identificirana neželjena djelovanja monoterapije metforminom. Za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa lijeka za metformin.

† vidjeti dio 4.4.

1 neželjeno djelovanje primijećeno u kombinaciji linagliptin/metformin sa sulfonilurejom

2 neželjeno djelovanje primijećeno u kombinaciji linagliptin/metformin sa inzulinom

#### Opis odabranih neželjenih djelovanja

##### *Hipoglikemija*

U jednom ispitivanju linagliptin se davao kao dodatna terapija uz metformin plus sulfonilureja. Kada su se linagliptin i metformin primijenili u kombinaciji sa sulfonilurejom, hipoglikemija je bila najčešće prijavljen štetni događaj (linagliptin plus metformin plus sulfonilureja 23,9% i 16,0% u grupi placebo plus metformin plus sulfonilureja).

Kada su se linagliptin i metformin primijenili u kombinaciji s inzulinom, hipoglikemija je bila najčešće prijavljen štetni događaj, ali se ona pojavila u uporednoj stopi kada su se placebo i metformin kombinirali s inzulinom (linagliptin plus metformin plus inzulin 29,5% i 30,9% u grupi placebo plus metformin plus inzulin) s niskom stopom teških (koje su zahtijevale pomoć) epizoda (1,5% i 0,9%).

##### *Druga neželjena djelovanja*

Poremećaji probavnog sistema poput mučnine, povraćanja, proljeva i smanjenog apetita te bol u abdomenu najčešće se javljaju tokom počinjanja liječenja kombinacijom linagliptin/metformin ili metforminhloridom te su u većini slučajeva spontano nestale. Za prevenciju se preporučuje uzimanje

Linatina Met tokom ili nakon obroka. Postepeno povećanje doze metforminhlorida također može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

#### Ispitivanje sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sistem i bubrege (CARMELINA)

U ispitivanju CARMELINA ocijenjena je sigurnost primjene linagliptina za kardiovaskularni sistem i bubrege spram placeba kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom dokazanim na osnovu utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi (vidjeti dio 5.1). Ispitivanje je uključilo 3494 pacijenata liječenih linagliptinom (5 mg) te 3485 pacijenata koji su primali placebo. Obje terapije bile su dodane standardnom liječenju usmjerenom na postizanje lokalno važećih standarda za HbA1c i kardiovaskularne faktore rizika. Ukupna incidenca štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja kod pacijenata koji su primali linagliptin bila je slična onoj kod pacijenata koji su primali placebo. Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja bili su u skladu sa otprije poznatim sigurnosnim profilom linagliptina.

U liječenoj populaciji, događaji teške hipoglikemije (koji su zahtijevali pomoć) bili su prijavljeni kod 3,0% pacijenata koji su primali linagliptin i kod 3,1% pacijenata koji su primali placebo. Među pacijentima koji su od početka ispitivanja uzimali sulfonilureju, incidenca teške hipoglikemije iznosila je 2,0% kod pacijenata liječenih linagliptinom te 1,7% kod pacijenata koji su primali placebo. Među pacijentima koji su od početka ispitivanja primjenjivali inzulin, incidenca teške hipoglikemije iznosila je 4,4% kod pacijenata liječenih linagliptinom te 4,9% kod pacijenata koji su primali placebo.

Tokom ukupnog razdoblja posmatranja u ispitivanju, ustanovljeni akutni pankreatitis prijavljen je kod 0,3% pacijenata liječenih linagliptinom te kod 0,1% pacijenata koji su primali placebo.

U ispitivanju CARMELINA bulozni pemfigoid bio je prijavljen kod 0,2% pacijenata liječenih linagliptinom te ni kod jednog pacijenta koji je primao placebo.

#### Pedijatrijska populacija

Sveukupno je sigurnosni profil linagliptina tokom kliničkih ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina bio sličan onom primijećenom u odrasloj populaciji.

#### Prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba).

Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

### **4.9 Predoziranje**

#### Linagliptin

Tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja kod zdravih ispitanika, jednokratne doze do 600 mg linagliptina (što odgovara 120 puta većoj dozi od preporučene) nisu bile povezane s povećanjem štetnih događaja, koje je ovisno o dozi. Nema iskustva s dozama iznad 600 mg kod ljudi.

#### Metformin

Hipoglikemija nije uočena uz doze metforminhlorida do 85 g, iako se u spomenutim okolnostima pojavila laktacidoza. Visoko predoziranje metforminhloridom ili istovremeni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metforminhlorida je hemodijaliza.

## Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja, razumno je primijeniti uobičajene suportivne mjere, npr. uklanjanje neapsorbovanog lijeka iz gastrointestinalnog trakta, uz kliničko praćenje, te uspostaviti kliničke mjere prema potrebi.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za liječenje dijabetesa; kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi

ATC klasifikacija: A10BD11

Linatin Met kombinuje dva antihiperглиkemijska lijeka sa komplementarnim mehanizmima djelovanja kako bi se poboljšala kontrola glikemije kod pacijenata sa dijabetes melitusom tipa 2: linagliptin, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), i metforminhlorid, član grupe bigvanica.

## Linagliptin

### *Mehanizam djelovanja*

Linagliptin je inhibitor enzima DPP-4 (dipeptidil peptidaze 4), enzima koji je uključen u inaktivaciju inkretinskih hormona GLP-1 i GIP (glukagonu sličnog peptida 1, inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozi). Ovi hormoni se vrlo brzo razgrađuju putem enzima DPP-4. Oba inkretinska hormona uključena su u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Inkretini se izlučuju u niskom bazalnom nivou tokom dana, a vrijednosti se povisuju neposredno nakon unosa obroka. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i sekreciju iz pankreatičnih beta-ćelija u prisustvu normalnih i povišenih nivoa glukoze u krvi.

Nadalje, GLP-1 također smanjuje sekreciju glukagona iz pankreatičnih alfa-ćelija, rezultirajući smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri. Linagliptin se veže vrlo učinkovito na DPP-4 na reverzibilan način, čime dolazi do održanog povećanja i produženja vrijednosti aktivnih inkretina.

Linagliptin povećava sekreciju inzulina ovisno o glukozi i snižava sekreciju glukagona, što rezultira ukupnim poboljšanjem homeostaze glukoze. Linagliptin se selektivno veže na DPP-4 i pokazuje > 10 000 puta veću selektivnost u odnosu na aktivnost DPP-8 ili DPP-9 *in vitro*.

## Metformin

### *Mehanizam djelovanja*

Metformin je bigvanid s antihiperглиkemijskim efektima, koji snižava i bazalne vrijednosti i vrijednosti glukoze u plazmi nakon obroka. Ne stimuliše lučenje inzulina te stoga ne izaziva hipoglikemiju.

Metformin može djelovati putem tri mehanizma:

- smanjujući proizvodnju glukoze u jetri time što inhibira glukoneogenezu i glikogenolizu
- u mišićima, povećavajući osjetljivost na inulin, čime se poboljšava periferni unos i iskorištavanje glukoze
- odgađajući apsorpciju glukoze u crijevima.

Metforminhlorid stimuliše unutarćelijsku sintezu glikogena time što djeluje na glikogen sintazu. Metforminhlorid povećava transportni kapacitet pojedinih tipova membranskih transportera glukoze (GLUT) koji su do danas poznati.

Kod ljudi, neovisno o njegovom djelovanju na glikemiju, metofminhlorid ima povoljne efekte na metabolizam lipida. To se pokazalo pri primjeni terapijskih doza u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima srednjeg ili dugog trajanja: metforminhlorid smanjuje vrijednosti ukupnog holesterola, LDL holesterola i triglicerida.

### *Klinička efikasnost i sigurnost*

#### Linagliptin kao dodatak terapiji metforminom

Efikasnost i sigurnost linagliptina u kombinaciji s metforminom kod pacijenata s nedovoljnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom bila je ocijenjena u dvostruko slijepom, placebom kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 24 sedmice. Linagliptin dodan metforminu je pokazao značajna poboljšanja u HbA1c (-0,64% promjene u poređenju s placebom) od prosječne početne vrijednosti HbA1c od 8%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) za -21,1 mg/dl i postprandijalnom nivou glukoze 2 sata nakon obroka (PPG) za -67,1 mg/dl u poređenju sa placebom, a ujedno je veći udio pacijenata postigao ciljni HbA1c od < 7,0% (28,3% u grupi na linagliptinu naspram 11,4% u grupi na placebo). Primijećena incidencija hipoglikemije kod pacijenata liječenih linagliptinom bila je slična placebo. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između grupa.

U placebom kontrolisanom faktorijalnom ispitivanju početne terapije u trajanju 24 sedmice, linagliptin 2,5 mg dvaput dnevno u kombinaciji s metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput dnevno) pružio je značajna poboljšanja parametara glikemije u poređenju s bilo kojom monoterapijom kao što je opisano u tabeli 3 (prosječna početna vrijednost HbA1c 8,65%).

**Tabela 3: Parametri glikemije pri završnoj posjeti (ispitivanje u trajanju 24 sedmice) za linagliptin i metformin, u obliku monoterapije i u kombinaciji kod pacijenata s dijabetes melitusom tipa 2 kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola dijetom i tjelesnom aktivnošću.**

	Placebo	Linagliptin 5 mg jednom dnevno <sup>1</sup>	Metforminhlorid 500 mg dvaput dnevno	Linagliptin 2,5 mg dvaput dnevno <sup>1</sup> + metforminhlorid 500 dvaput dnevno	Metforminhlorid 1000 mg dvaput dnevno	Linagliptin 2,5 mg dvaput dnevno <sup>1</sup> + metforminhlorid 1000 mg dvaput dnevno
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Broj pacijenata	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Razlika od grupe na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (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)
Pacijenti (n, %) s postignutim HbA <sub>1c</sub> < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacijenti (%) koji su primili simptomatsko liječenje („ <i>rescue treatment</i> “)	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>FPG (mg/dl)</b>						
Broj pacijenata	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	203	195	191	199	191	196
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Razlika od grupe na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

<sup>1</sup> Ukupna dnevna doza linagliptina iznosi 5 mg

Srednja smanjenja od početne vrijednosti u HbA1c općenito su bila veća kod pacijenata s višom početnom vrijednošću HbA1c. Efekti na lipide u plazmi bili su općenito neutralni. Smanjenje tjelesne težine u grupi koja je primala kombinaciju linagliptina i metformina bilo je slično smanjenju primijećenom u grupi koja je primala samo metformin ili placebo. Nije bilo promjene u težini od početne vrijednosti kod pacijenata koji su primali samo linagliptin. Incidenca hipoglikemije bila je slična u liječenim grupama (placebo 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformin 2,1% i linagliptin 2,5 mg plus metformin dvaput dnevno 1,4%).

Efikasnost i sigurnost linagliptina 2,5 mg dvaput dnevno u poređenju sa 5 mg jednom dnevno u kombinaciji s metforminom kod pacijenata s nedovoljnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom bila je ocijenjena u dvostruko slijepom placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 12 sedmica. Linagliptin 5 mg jednom dnevno i 2,5 mg dvaput dnevno dali su uporediva (CI: -0,07; 0,19) značajna smanjenja HbA1c od -0,80% (od početne vrijednosti 7,98%), i -0,74% (od početne vrijednosti 7,96%) u poređenju sa placebo. Primijećena incidenca hipoglikemije kod pacijenata liječenih linagliptinom bila je slična placebo. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između grupa.

#### Linagliptin kao dodatak kombinovanom liječenju metforminom i sulfonilurejom

Provedeno je placebo kontrolisano ispitivanje u trajanju od 24 sedmice u svrhu ocjene efikasnosti i sigurnosti linagliptina od 5 mg, u odnosu na placebo, kod pacijenata koji nisu dostatno liječeni kombinacijom metformina i sulfonilureje.

Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA1c (promjena od -0,62% u poređenju s placebo), u odnosu na prosječan početni HbA1c od 8,14%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja kod pacijenata koji su postigli ciljni HbA1c od < 7,0% (31,2% u grupi na linagliptinu u odnosu na 9,2% u grupi na placebo) i također za nivo glukoze u plazmi natašte (FPG) sa smanjenjem od -12,7 mg/dl u poređenju sa grupom na placebo. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između grupa.

#### Linagliptin kao dodatak kombinovanom liječenju metforminom i empagliflozinom

Kod pacijenata kod kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i empagliflozina (10 mg (n=247) ili 25 mg (n=217)), 24-sedmično liječenje dodatnom terapijom linagliptinom 5 mg dovelo je do smanjenja prilagođene srednje vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost za -0,53% (značajna razlika u odnosu na dodatne terapije placebo -0,32% (95% CI -0,52, -0,13) odnosno za -0,58% (značajna razlika u odnosu na dodatne terapije placebo -0,47% (95% CI -0,66%; -0,28). Statistički značajno veći udio pacijenata s početnom vrijednošću HbA1c  $\geq$  7,0% i liječenih linagliptinom 5 mg postigli su ciljnu vrijednost HbA1c < 7% u poređenju sa placebo.

#### Linagliptin u kombinaciji s metforminom i inzulinom

Provedeno je placebo kontrolisano ispitivanje u trajanju od 24 sedmice u svrhu ocjene efikasnosti i sigurnosti linagliptina (5 mg jednom dnevno) kao dodatak inzulinu sa ili bez metformina. 83% pacijenata u ovom ispitivanju uzimalo je metformin u kombinaciji s inzulinom. Linagliptin u kombinaciji s metforminom plus inzulin doveo je do značajnih poboljšanja HbA1c u ovoj podgrupi, s prilagođenom prosječnom promjenom od -0,68% (CI: -0,78; -0,57) u odnosu na početnu vrijednost (prosječna početna vrijednost HbA1c 8,28%) u poređenju sa placebo u kombinaciji s metforminom plus inzulin. Nije bilo značajnih promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost u bilo kojoj od grupa.

#### Podaci iz 24-mjesečne terapije linagliptinom kao dodatkom metforminu u poređenju s glimepiridom

U ispitivanju koje je upoređivalo efikasnost i sigurnost dodavanja linagliptina 5 mg ili glimepirida (srednja doza od 3 mg) kod pacijenata s nedovoljnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom, prosječna smanjenja HbA1c bila su -0,16% s linagliptinom (prosječna početna vrijednost HbA1c 7,69%) i -0,36% s glimepiridom (prosječna početna vrijednost HbA1c 7,69%) sa srednjom razlikom liječenja od 0,20% (97,5% CI: 0,09, 0,299). Incidenca hipoglikemije u grupi na linagliptinu (7,5%) bila je značajno niža nego u grupi na glimepiridu (36,1%). Pacijenti liječeni linagliptinom pokazali su značajno prosječno smanjenje od početne vrijednosti u tjelesnoj težini u poređenju sa značajnim porastom težine kod pacijenata koji su primali glimepirid (-1,39 u odnosu na +1,29 kg).

#### Linagliptin kao dodatna terapija kod starijih pacijenata (dob $\geq$ 70 godina) s dijabetesom tipa 2

Efikasnost i sigurnost linagliptina kod starijih pacijenata (dob  $\geq$  70 godina) s dijabetesom tipa 2 ocjenjivana je u dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju 24 sedmice. Pacijenti su primali metformin, i/ili sulfonilureju,

i/ili inzulin kao osnovno liječenje. Doze osnovne antidijabetičke terapije bile su stabilne tokom prvih 12 sedmica, nakon čega su bila dozvoljena prilagođavanja. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA1c (promjena od -0,64% u poređenju sa placeboom nakon 24 sedmice), u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA1c od 7,8%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte u poređenju sa placeboom. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između grupa.

U združenoj analizi starijih pacijenata (dob  $\geq$  70 godina) s dijabetesom tipa 2 (n=183) koji su uzimali i metformin i bazalni inzulin kao osnovnu terapiju, kombinacija linagliptina i metformina plus inzulin pružila je značajna poboljšanja za parametre HbA1c, s prilagođenom prosječnom promjenom od -0,81% (CI: -1,01; -0,61) u odnosu na početnu vrijednost (prosječna početna vrijednost HbA1c 8,13%), u poređenju s placeboom u kombinaciji s metforminom plus inzulin.

***Ispitivanje sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sistem i bubrege (CARMELINA)***

CARMELINA je bilo randomizirano ispitivanje kod 6979 pacijenata s dijabetesom tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim (KV) rizikom dokazanim na osnovu utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi koji su bili liječeni linagliptinom 5 mg (3494) ili placeboom (3485) dodatim standardnom liječenju usmjerenom na postizanje lokalno važećih standarda za HbA1c, KV faktore rizika i bubrežnu bolest. Ispitivana populacija uključivala je 1211 (17,4%) pacijenata u dobi  $\geq$  75 godina i 4348 (62,3%) pacijenata sa oštećenjem bubrega.

Približno 19% populacije imalo je eGFR  $\geq$  45 do  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28% populacije imalo je eGFR  $\geq$  30 do  $<$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a 15% ih je imalo eGFR  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Srednja vrijednost HbA1c na početku ispitivanja iznosila je 8,0%.

Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da dokaže neinferiornost za primarnu kardiovaskularnu mjeru ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od prve pojave kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (3P-MACE). Bubrežna kompozitna mjera ishoda bila je definisana kao smrt zbog bubrežnih uzroka ili održani završni stadij bubrežne bolesti ili održano smanjenje eGFR-a za 40% ili više.

Nakon medijana praćenja od 2,2 godine, linagliptin, kada je bio dodan uobičajenom liječenju, nije povećao rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja ili događaja bubrežnog ishoda. Nije bilo povećanog rizika od hospitalizacije zbog zatajenja srca, što je bila dodatno procijenjena mjera ishoda posmatrana u odnosu na uobičajeno liječenje bez linagliptina kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 (vidjeti tabelu 4).

**Tabela 4 Kardiovaskularni i bubrežni ishodi prema terapijskim grupama u ispitivanju CARMELINA**

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Omjer hazarda (95% CI)
	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 PG*	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 PG*	
Broj pacijenata	3494		3485		
Primarna KV kompozitna mjera (kardiovaskularna smrt, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundarna bubrežna kompozitna mjera (smrt zbog bubrežnih uzroka, ESRD, održano)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)

smanjenje eGFR-a za 40%)					
Mortalitet zbog svih uzroka	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV smrt	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\* PG=pacijent-godina

\*\* Test na neinferiornost radi pokazivanja da je gornja granica za 95% CI za omjer hazarda manja od 1,3

U analizama progresije albuminurije (promjena s normoalbuminurije na mikro- ili makroalbuminuriju, ili s mikroalbuminurije na makroalbuminuriju) ocijenjeni omjer hazarda iznosio je 0,86 (95% CI 0,78, 0,95) za linagliptin naspram placeba.

#### Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti primjene linagliptina (CAROLINA)

CAROLINA je bila randomizirano ispitivanje na 6033 pacijenta s ranim dijabetesom tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom ili utvrđenim komplikacijama koji su bili liječeni linagliptinom 5 mg (3023) ili glimepiridom 1 - 4 mg (3010) dodanim uz standardno liječenje (uključujući osnovnu terapiju metforminom kod 83% pacijenata) s ciljem postizanja regionalnih standarda za HbA1c i kardiovaskularne faktore rizika. Srednja dob za ispitivanu populaciju iznosila je 64 godine i uključivala je 2030 (34%) pacijenata u dobi od  $\geq 70$  godina. Ispitivana populacija uključila je 2089 (35%) pacijenata s kardiovaskularnom bolešću i 1130 (19%) pacijenata s oštećenjem funkcije bubrega uz eGFR  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> na početku ispitivanja. Srednja vrijednost HbA1c na početku ispitivanja iznosila je 7,15%.

Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da dokaže neinferiornost za primarnu kardiovaskularnu mjeru ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od prve pojave kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (3P-MACE).

Nakon medijana praćenja od 6,25 godina, linagliptin, kada je bio dodan uz standardno liječenje, nije povećao rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (vidjeti tabelu 5) u poređenju sa glimepiridom. Rezultati su bili konzistentni za pacijente liječene metforminom i one bez metformina.

**Tabela 5 Veliki štetni kardiovaskularni događaji (engl. *major adverse cardiovascular events, MACE*) i mortalitet po liječenoj grupi u ispitivanju CAROLINA**

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1 - 4 mg)		Omjer hazarda (95% CI)
	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 PG*	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 PG*	
Broj pacijenata	3023		3010		
Primarna KV kompozitna mjera (kardiovaskularna smrt, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**

ishoda)					
Mortalitet zbog svih uzroka	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV smrt	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PG = pacijent-godina

\*\* Test na neinferiornost radi pokazivanja da je gornja granica za 95% CI za omjer hazarda manja od 1,3

Tokom ukupnog perioda liječenja (medijan vremena liječenja 5,9 godina) stopa pacijenata s umjerenom ili teškom hipoglikemijom iznosila je 6,5% na linagliptinu naspram 30,9% na glimepiridu, teška hipoglikemija javila se kod 0,3% pacijenata na linagliptinu naspram 2,2% na glimepiridu.

### Metformin

Prospektivno randomizirano (UKPDS) ispitivanje je utvrdilo dugotrajne pozitivne efekte intenzivne kontrole glukoze u krvi kod pacijenata s dijabetesom tipa 2. Analiza rezultata kod pacijenata s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha samo dijeta, pokazala je:

- Značajno smanjenje apsolutnog rizika od svih dijabetičkih komplikacija u grupi koja je uzimala metformin (29,8 događaja /1000 pacijent-godina) naspram grupe koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 pacijent-godina),  $p=0,0023$ , i naspram grupa liječenih sulfonilurejom i inzulinom kao monoterapijom (40,1 događaja/1000 pacijent-godina),  $p=0,0034$ ,
- Značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane s dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 pacijent-godina,  $p=0,017$ ,
- Značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 pacijent-godina naspram samo dijeta 20,6 događaja/1000 pacijent-godina, ( $p=0,011$ ), i naspram grupa koje su liječene monoterapijom sulfonilurejom i inzulinom 18,9 događaja/1000 pacijent-godina ( $p=0,021$ ),
- Značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 pacijent-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 pacijent-godina, ( $p=0,01$ ).

### Pedijatrijska populacija

Klinička efikasnost i sigurnost empagliflozina 10 mg sa potencijalnim povećanjem doze do 25 mg ili linagliptina 5 mg jednom dnevno ispitane su kod djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2 u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontrolisanom ispitivanju sa paralelnim grupama (DINAMO) tokom 26 sedmica nakon kojeg je uslijedio nastavak ispitivanja sigurnosti primjene uz dvostruko slijepo aktivno liječenje u periodu do 52 sedmice. U ispitivanju je 91% pacijenata primalo osnovnu terapiju metforminom kao dodatak dijeti i tjelesnoj aktivnosti. Početna srednja vrijednost HbA1c bila je 8,03%. Liječenje linagliptinom 5 mg nije dovelo do značajnog poboljšanja HbA1c. Terapijska razlika između linagliptina i placeba izražena kao prilagođena srednja vrijednost promjene HbA1c nakon 26 sedmica iznosila je -0,34% (95% CI -0,99; 0,30;  $p=0,2935$ ). Prilagođena srednja vrijednost promjene HbA1c od početne vrijednosti iznosila je 0,33% kod pacijenata liječenih linagliptinom i 0,68% kod pacijenata koji su primali placebo (vidjetidio 4.2).

### **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

Ispitivanja bioekvivalencije na zdravim ispitanicima pokazala su da su linagliptin/metforminhlorid kombinovane tablete bioekvivalentne istovremenoj primjeni linagliptina i metforminhlorida u obliku odvojenih tableta.

Primjena linagliptin/metforminhlorida 2,5/1000 mg sa hranom nije rezultirala promjenom u ukupnoj izloženosti linagliptinu. S metforminom nije bilo promjene u AUC, međutim srednja vršna koncentracija metformina u serumu smanjila se za 18% kada se uzimao s hranom. Odgođeno vrijeme do postizanja vršnih koncentracija u serumu za 2 sata primijećeno je pri uzimanju metformina uz hranu. Nije vjerovatno da su ove promjene klinički značajne.

Sljedeće izjave odražavaju farmakokinetičke osobine pojedinačnih aktivnih supstanci lijeka Linatin Met.

### Linagliptin

Farmakokinetika linagliptina je opsežno ispitana kod zdravih ispitanika i pacijenata s dijabetesom tipa 2. Nakon oralne primjene doze od 5 mg kod zdravih dobrovoljaca ili pacijenata, linagliptin se vrlo brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi (medijan  $T_{max}$ ) 1,5 sat nakon doziranja.

Koncentracije linagliptina u plazmi padaju na trofazni način s dugim terminalnim poluživotom (terminalni poluživot linagliptina iznosi više od 100 sati), što je uglavnom povezano sa saturabilnim, čvrstim vezanjem linagliptina na DPP-4 te ne pridonosi akumulaciji aktivne supstance. Učinkoviti poluživot za akumulaciju linagliptina, kao što je određeno iz oralne primjene višekratnih doza od 5 mg linagliptina iznosi približno 12 sati. Nakon jednokratnog dnevnog doziranja 5 mg linagliptina stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi se postiže trećom dozom. AUC linagliptina u plazmi se povećava oko 33% nakon doza od 5 mg u stanju dinamičke ravnoteže u poređenju s prvom dozom. Koeficijenti varijacije kod istog ispitanika i između ispitanika za AUC linagliptina bili su niski (12,6%, odnosno 28,5%). Zbog vezanja linagliptina na DPP-IV, koje je ovisno o koncentraciji, farmakokinetika linagliptina zasnovana na ukupnoj izloženosti nije linearna, doista, ukupni AUC linagliptina u plazmi povećao se manje od proporcionalnog s dozom, dok se nevezani AUC ugrubo povećao proporcionalno s dozom. Farmakokinetika linagliptina bila je općenito slična kod zdravih osoba i kod pacijenata s dijabetesom tipa 2.

### *Apsorpcija*

Apsolutna bioraspoloživost linagliptina je oko 30%. Istovremena primjena visokomasnog obroka s linagliptinom je produžila vrijeme do postizanja  $C_{max}$  za 2 sata i smanjila  $C_{max}$  za 15%, ali nije primijećen učinak na  $AUC_{0-72h}$ . Ne očekuje se klinički značajan učinak promjena u  $C_{max}$  i  $T_{max}$ ; stoga se linagliptin može primjenjivati sa ili bez hrane.

### *Distribucija*

Kao rezultat vezanja u tkivima prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednostruke intravenske doze linagliptina od 5 mg primijenjene na zdravim osobama je oko 1110 litara, što ukazuje na ekstenzivnu distribuciju linagliptina u tkivima. Vezanje linagliptina na proteine plazme ovisi o koncentraciji, smanjujući se s oko 99% pri 1 nmol/l na 75-89% pri  $\geq 30$  nmol/l, što odražava saturaciju vezanja na DPP-4 s porastom koncentracije linagliptina. Pri visokim koncentracijama, gdje je DPP-4 potpuno zasićen, 70-80% linagliptina se veže na druge proteine plazme osim DPP-4, stoga je 20-30% ostalo nevezano u plazmi.

### *Biotransformacija*

Nakon oralne doze [ $^{14}C$ ] linagliptina od 10 mg oko 5% radioaktivnosti izlučuje se putem urina. Metabolizam ima sporednu ulogu u eliminaciji linagliptina. Pronađen je jedan glavni metabolit sa relativnom izloženosti od 13,3% linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže za koji je otkriveno da je farmakološki neaktivan te stoga ne pridonosi DPP-4-inhibicijskoj aktivnosti linagliptina u plazmi.

### *Eliminacija*

Nakon primjene doze oralnog [ $^{14}C$ ] linagliptina kod zdravih osoba oko 85% primijenjene radioaktivnosti bilo je eliminisano putem fecesa (80%) ili urina (5%) unutar 4 dana od doziranja. Bubrežni klirens je pri stanju dinamičke ravnoteže bio oko 70 ml/min.

### *Oštećenje bubrega*

U stanju dinamičke ravnoteže izloženost linagliptinu kod pacijenata s blagim oštećenjem bubrega bila je uporediva sa zdravim osobama. U umjerenom oštećenju bubrega primijećeno je umjereno povećanje u izloženosti od oko 1,7 puta u poređenju sa kontrolnom grupom. Izloženost kod T2DM-pacijenata s teškim oštećenjem bubrega bila je povećana za oko 1,4 puta u poređenju s T2DM-pacijentima s normalnom

funkcijom bubrega. Predviđanja za AUC linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže kod pacijenata s ESRD-om (bolešću bubrega u završnoj fazi) ukazala su na uporedivu izloženost s onom kod pacijenata s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega. Nadalje, ne očekuje se eliminacija linagliptina u terapijski značajnom stepenu putem hemodijalize ili peritonealne dijalize. Ne preporučuje se prilagođavanje doze linagliptina kod pacijenata sa oštećenjem bubrega; stoga se liječenje linagliptinom može nastaviti u obliku pojedinačne tablete pri istoj ukupnoj dnevnoj dozi od 5 mg ako se prekine s primjenom Linatin Meta zbog dokaza o oštećenju bubrega.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Kod pacijenata sa blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre (prema Child-Pughovoj klasifikaciji), prosječni AUC i  $C_{max}$  linagliptina slični su odgovarajućim zdravim kontrolama nakon primjene višestrukih doza 5 mg linagliptina.

#### *Indeks tjelesne mase (BMI)*

Indeks tjelesne mase nije imao klinički značajan efekat na farmakokinetiku linagliptina na osnovu podataka farmakokinetičke analize grupa faze I i faze II. Provedena su klinička ispitivanja prije odobrenja za stavljanje lijeka u promet do BMI koji odgovara 40,kg/m<sup>2</sup>.

#### *Spol*

Spol nije imao klinički značajan efekat na farmakokinetiku linagliptina na osnovu podataka farmakokinetičke analize grupa faze I i faze II.

#### *Starije osobe*

Dob nije imala klinički značajan uticaj na farmakokinetiku linagliptina na osnovu podataka farmakokinetičke analize grupa faze I i faze II. Stariji ispitanici (65 do 80 godina, najstariji pacijent imao je 78 godina) imali su uporedive koncentracije linagliptina u plazmi u poređenju s mlađim osobama. Koncentracije linagliptina na kraju dozirnog intervala bile su također mjerene na starijim osobama (dob  $\geq$  70 godina) s dijabetesom tipa 2 u fazi III ispitivanja u trajanju 24 sedmice. Koncentracije linagliptina u ovom ispitivanju bile su unutar raspona prethodno primijećenih vrijednosti kod mlađih pacijenata s dijabetesom tipa 2.

#### *Pedijatrijska populacija*

U pedijatrijskom ispitivanju faze 2 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika 1 mg i 5 mg linagliptina kod djece i adolescenata u dobi od  $\geq$  10 do  $<$  18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Primijećeni farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su u skladu sa onima pronađenima kod odraslih ispitanika. Linagliptin u dozi od 5 mg pokazao se superioran dozi od 1 mg u pogledu inhibicije DPP-4 pri najnižoj koncentraciji (72% naspram 32%,  $p=0,0050$ ) i doveo je do brojčano većeg smanjenja u pogledu prilagođene srednje vrijednosti promjene od početnog HbA<sub>1c</sub> (-0,63% naspram -0,48%, bez značajne razlike). Zbog ograničenih podataka, rezultate je potrebno tumačiti s oprezom.

U pedijatrijskom ispitivanju faze 3 ispitane su farmakokinetika i farmakodinamika (promjena od početne vrijednosti HbA<sub>1c</sub>) 5 mg linagliptina kod djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Primijećen je uglavnom sličan odnos izloženosti i odgovora kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata, no uz manji efekat lijeka procijenjen kod djece. Peroralna primjena linagliptina rezultirala je izloženošću unutra raspona primijećenog kod odraslih pacijenata. Primijećena srednja geometrijska vrijednost najnižih koncentracija lijeka i srednja geometrijska vrijednost koncentracije 1,5 sati nakon primjene (što predstavlja koncentraciju približno jednaku  $t_{max}$ ) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 4,30 nmol/l odnosno 12,6 nmol/l. Odgovarajuće koncentracije u plazmi odraslih pacijenata iznosile su 6,04 nmol/l i 15,1 nmol/l.

#### *Rasa*

Rasa nije imala primjetan efekat na koncentracije linagliptina u plazmi na osnovu kompozitne analize dostupnih farmakokinetičkih podataka, uključujući pacijente bjelačkog, južnoameričkog, afričkog i azijskog porijekla. Nadalje je pronađeno da su farmakokinetičke karakteristike linagliptina bile slične u posvećenim ispitivanjima faze I kod japanskih, kineskih i bjelačkih zdravih ispitanika te afroameričkih pacijenata s dijabetesom tipa 2.

#### Metformin

##### *Apsorpcija*

Nakon peroralne doze metformina,  $T_{max}$  se postiže u 2,5 h. Apsolutna bioraspoloživost tablete metforminhlorida u dozi od 500 mg ili 850 mg kod zdravih ispitanika je bila približno 50-60%. Nakon peroralne doze, neapsorbovana frakcija nađena u fecesu iznosila je 20-30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metformina je zasićena i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformin hidrohlorida nije linearna.

Pri uobičajenim dozama i režimu primjene metformina koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u plazmi se postižu unutar 24-48 h i obično su manje od 1  $\mu\text{g/ml}$ . U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima najviši nivoi metforminhlorida u plazmi ( $C_{max}$ ) nisu čak ni pri najvišim dozama prelazili 5  $\mu\text{g/ml}$ .

Hrana smanjuje stepen i neznatno odgađa apsorpciju metforminhlorida. Nakon primjene doze od 850 mg primijećena je 40% niža maksimalna koncentracija u plazmi, 25%-tno smanjenje vrijednosti AUC (*engl. area under the curve*) i 35-minutno produženje vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi. Klinički značaj ovih smanjenja nije poznat.

##### *Distribucija*

Vežanje za proteine plazme je zanemarivo. Metforminhlorid se razdjeljuje u eritrocite. Maksimalna koncentracija u krvi je niža nego u plazmi, a postiže se gotovo u isto vrijeme. Eritrociti su vrlo vjerovatno sekundarni odjeljak distribucije. Prosječni volumen distribucije ( $V_d$ ) varirao je između 63-276 l.

##### *Biotransformacija*

Metforminhlorid se izlučuje neizmijenjen putem urina. Nisu utvrđeni njegovi metaboliti kod ljudi.

##### *Eliminacija*

Bubrežni klirens metforminhlorida je  $> 400 \text{ ml/min}$ , što pokazuje da se metforminhlorid eliminiše glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon peroralne doze prividno poluvrijeme terminalne eliminacije je približno 6,5 h.

Kada je oštećena funkcija bubrega, bubrežni klirens se smanjuje proporcionalno klirensu kreatinina te je poluvrijeme eliminacije produženo, što dovodi do povišenih nivoa metforminhlorida u plazmi.

##### *Pedijatrijska populacija*

Ispitivanje jednokratne doze: nakon primanja jednokratnih doza metforminhlorida 500 mg, pedijatrijski pacijenti su pokazali sličan farmakokinetički profil onom primijećenom kod zdravih odraslih osoba.

Ispitivanja višestrukih doza: podaci su ograničeni na jedno ispitivanje. Nakon ponovljenih doza od 500 mg dvaput dnevno tokom 7 dana kod pedijatrijskih pacijenata smanjile su se maksimalna koncentracija u plazmi ( $C_{max}$ ) i sistemska izloženost ( $AUC_{0-t}$ ) za približno 33%, odnosno 40% u poređenju sa odraslim dijabetičarima koji su primali ponovljene doze od 500 mg dvaput dnevno tokom 14 dana. S obzirom da se doza individualno titrira na osnovu kontrole glikemije, ovo ima ograničen klinički značaj.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

#### Linagliptin plus metformin

Ispitivanja opšte toksičnosti kod pacova u trajanju do 13 sedmica provedena su istovremenom primjenom linagliptina i metformina. Jedina primijećena interakcija između linagliptina i metformina bila je smanjenje porasta tjelesne težine. Druga dodatna toksičnost izazvana kombinacijom linagliptina i metformina nije bila primijećena pri vrijednostima AUC izloženosti do 2, odnosno 23 puta višim od izloženosti kod ljudi.

Ispitivanje embrio-fetalnog razvoja kod skotnih pacova nije ukazalo na teratogene učinke pripisane istovremenoj primjeni linagliptina i metformina pri vrijednostima AUC izloženosti do 4, odnosno 30 puta većoj od izloženosti kod ljudi.

#### Linagliptin

Jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt najvažniji su ciljni organi toksičnosti kod miševa i pacova pri ponovljenim dozama linagliptina koje su preko 300 puta više nego kod izloženosti ljudi.

Kod pacova, efekti na reproduktivne organe, štitnjaču i limfoidne organe primijećeni su pri dozama preko 1500 puta višima nego kod izloženosti kod ljudi. Primijećene su snažne pseudoalergijske reakcije kod pasa pri srednjim dozama, sa sekundarnim učinkom izazivanja kardiovaskularnih promjena koje su se smatrale specifičnima za pse. Jetra, bubrezi, želudac, reproduktivni organi, timus, slezena i limfni čvorovi bili su ciljni organi toksičnosti kod *cynomolgus* (makaki) majmuna pri dozama 450 puta višima nego kod izloženosti kod ljudi. Pri izloženosti većoj od 100 puta od one kod ljudi glavni nalaz bila je nadraženost želuca kod ovih majmuna.

Linagliptin i njegov glavni metabolit nisu pokazali genotoksični potencijal. 2-godišnja ispitivanja kancerogenosti oralne doze kod pacova i miševa nisu otkrila dokaze kancerogenosti kod pacova i mužjaka miševa. Značajno veća incidencija malignih limfoma samo kod ženki miševa, pri najvišim dozama (> 200 puta više od izloženosti kod ljudi), se ne smatra značajnom za ljude (objašnjenje: nije povezano s liječenjem već s visokovarijabilnom pozadinskom incidencijom). Na osnovu ovih ispitivanja nema razloga za zabrinutost zbog kancerogenosti u ljudi.

NOAEL za plodnost, rani razvoj embrija i teratogenost kod pacova postavljen je na doze > 900 puta više od izloženosti kod ljudi. NOAEL za toksičnost za majke, embrij/fetus i leglo štakora bio je 49 puta viši od doza kod ljudi. Nisu primijećeni teratogeni efekti kod kunića pri dozama > 1000 puta višima od izloženosti kod ljudi. NOAEL pri 78 puta većoj izloženosti od one kod ljudi, dobiven je za embriofetalnu toksičnost kod kunića, a za toksičnost majke NOAEL je bio 2,1 puta viši od izloženosti kod ljudi. Stoga se ne smatra vjerovatnim da linagliptin utječe na reprodukciju pri terapijskim izloženostima kod ljudi.

#### Metformin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

#### Jezgra tablete

Povidon K30

Mikrokristalna celuloza PH 102

Magnezij stearat

Manitol (Pearlitol)

Kopovidon VA 64

Natrij bikarbonat

Preželatinizirani kukuruzni škrob

Magnezij stearat

Krospovidon (Polypasdon Ultra 10)

Manitol Parteck M100

Linatin Met 2,5mg/850 mg

*Film-obloga: Film oblažujući materijal br. 131 (Opadry Complete Film Coating 03B230002 narandžasti prah)*

HPMC 2910/Hipromeloza (E 464)

Titanij dioksid (E 171)

Makrogol/PEG (E 1521)

Žuti željezo oksid (E 172)

Crveni željezo oksid (E 172)

Linatin Met 2,5mg/1000 mg

*Film-obloga: Film oblažuci materijal br. 106 (Opadry Complete Film Coating 03B240065 ružičasti prah)*

HPMC 2910/Hipromeloza (E 464)

Titanij dioksid (E 171)

Makrogol/PEG (E 1521)

Crveni željezo oksid (E 172)

Ferozoferni oksid NF/Crveni željezo oksid (E 172)

#### 6.2 Inkopatibilnosti

Nije primjenjivo.

#### 6.3 Rok trajanja

2 godine.

#### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C.

#### 6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Al/Al blister

LINATIN MET 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete su dostupne u pakovanju od 60 filmom obloženih tableta (6 Al/Al blistera sa po 10 filmom obloženih tableta).

LINATIN MET 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete su dostupne u pakovanju od 60 filmom obloženih tableta (6 Al/Al blistera sa po 10 filmom obloženih tableta).

#### 6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ili otpad je potrebno ukloniti u skladu s lokalnim propisima.

#### 6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

### 7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

#### Proizvođač

NOBEL İLAÇ SANAYII VE TICARET A.Ş.

İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14

Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

#### Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja gotovog lijeka u promet)

NOBEL İLAÇ SANAYII VE TICARET A.Ş.

Sancaklar Mahallesi Eski Akçakoca Caddesi No: 299

81100 Düzce Türkiye

#### Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet

NOBEL LIJEK d.o.o. Sarajevo

Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

### 8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

LINATIN MET 2,5 mg/850 mg: 04-07.3-1-13105/23 od 28.08.2025. godine

LINATIN MET 2,5 mg/1000 mg: 04-07.3-1-13106/23 od 28.08.2025. godine

**Datum revizije teksta:**  
11.11.2025.godine