

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm “4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması”.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TRAJENTA® 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 5 mg linagliptin içerir.

Yardımcı Maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

8 mm çaplı yuvarlak, açık kırmızı renkli film kaplı tablettir. Bir yüzeyinde “D5” ve diğer yüzeyinde Boehringer Ingelheim logosu basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

TRAJENTA, erişkin hastalarda Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde, daha iyi glisemik kontrol sağlamak için kullanılır.

Monoterapi şeklinde:

- Tek başına diyet ve egzersizle yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda ve ayrıca, metformin kullanımının intolerans nedeniyle uygun olmadığı veya renal bozukluk nedeni ile kontrendike olduğu hastalarda.

Kombine tedavi şeklinde:

- Diyet ve egzersiz ile birlikte metformin kombinasyonunun yeterli glisemik kontrol sağlayamadığı hastalarda metformin ile kombine olarak
- Diyet ve egzersiz ile birlikte bir sülfonilüre ve metformin kombinasyonunun yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı hastalarda metformin ve bir sülfonilüre ile kombine olarak
- Diyet ve egzersiz ile birlikte tek başına kullanılan insülinin yeterli glisemik kontrolü sağlayamadığı hastalarda, metformin ile birlikte veya metformin olmaksızın, insülin ile kombine olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Linagliptin dozu, günde bir kez 5 mg'dır. Metformin tedavisine linagliptin eklendiğinde, metformin dozu korunmalı ve linagliptin eşzamanlı olarak uygulanmalıdır.

Linagliptin bir sülfonilüre veya insülin ile kombine olarak kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için, daha düşük bir dozda sülfonilüre veya insülin kullanımı düşünülebilir (Bkz. 4.4).

Uygulama şekli:

TRAJENTA, günün herhangi bir saatinde, aç veya tok karnına alınabilir. Eğer bir doz unutulursa, hatırlandığı anda alınmalıdır. Aynı gün içerisinde iki doz kullanılmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Farmakokinetik çalışmalar, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını düşündürmektedir. Ancak bu hastalarda klinik deneyim yoktur.

Pediyatrik popülasyon:

Linagliptinin güvenliliği ve etkililiği çocuklarda ve adolesanlarda henüz bilinmemektedir. Bu konuda veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşa dayalı bir doz ayarlaması gerekli değildir.

Bununla birlikte, 80 yaşın üzerindeki hastalarda klinik deneyim sınırlıdır ve bu hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da 6.1'de belirtilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

TRAJENTA, Tip 1 diyabetli hastalarda veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Hipoglisemi:

Linagliptin, tek başına kullanılması halinde, plasebo ile benzer bir hipoglisemi insidansına sahiptir.

Metformin gibi hipoglisemiye yol açtığına dair bilgi bulunmayan ilaçlarla linagliptinin kombine kullanıldığı klinik çalışmalarda, linagliptin ile bildirilen hipoglisemi oranları plasebo alan hastalardaki oranlarla benzerdir.

Sülfonilüre tedavisine linagliptin eklenmesi halinde (Metformin kullanımına ek olarak), hipoglisemi insidansı plaseboya göre daha fazla bulunmuştur (Bkz. 4.8).

Sülfonilüre grubu ilaçların ve insülinin hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle, bir sülfonilüre ve/veya insülin ile linagliptin kombine edildiği zaman dikkatli olunması önerilir. Sülfonilüre veya insülin dozunun azaltılması düşünülebilir (Bkz. 4.2).

Pankreatit:

Linagliptin için pazarlama sonrası dönemde spontan olarak akut pankreatitle ilgili advers etkiler bildirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomu olan inatçı ve şiddetli abdominal ağrı hakkında bilgilendirilmelidir. Linagliptin kullanımının kesilmesinden sonra, pankreatitin ortadan kalktığı gözlenmiştir. Eğer pankreatit şüphesi varsa, TRAJENTA tedavisi kesilmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşimlerin *in vitro* değerlendirilmesi:

Linagliptin, CYP izoenzimi CYP3A4'ün zayıf kompetitif ve zayıf-orta derecede mekanizmaya dayanan inhibitörüdür. Ancak diğer CYP izoenzimlerini inhibe etmez. CYP izoenzimlerini indüklemeyez.

Linagliptin, bir P-glikoprotein (P-gp) substratıdır ve digoksinin P-glikoprotein ile yönetilen transportunu düşük potensle inhibe eder. Bu sonuçlara ve *in vivo* etkileşim çalışmalarına dayanarak, linagliptinin diğer P-gp substratları ile etkileşimi beklenmez.

Etkileşimlerin *in vivo* değerlendirilmesi:

Diğer ilaçların linagliptin üzerindeki etkileri:

Aşağıda açıklanan klinik veriler, eşzamanlı uygulanan ilaçlarla klinik olarak anlamlı etkileşme riskinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Metformin: Sağlıklı gönüllülerde, günde üç kez 850 mg metformin dozlarının günde bir kez 10 mg linagliptin ile birlikte tekrarlı uygulanması, linagliptinin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.

Sülfonilüre grubu ilaçlar: 5 mg linagliptin ile eşzamanlı olarak tek doz 1.75 mg glibenklamid (Gliburid) uygulaması, linagliptinin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Ritonavir: 5 mg'lık tek doz oral linagliptin ile P-glikoprotein ve CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan ritonavirin çoklu 200 mg oral dozlarının eşzamanlı uygulanması, linagliptinin EAA ile C_{maks} değerlerini, sırasıyla, yaklaşık iki ve üç kat arttırmıştır. Genellikle linagliptinin terapötik dozlarının %1'inden daha az olan bağlanmamış konsantrasyonları, ritonavir ile birlikte kullanımdan sonra 4-5 kat artmıştır. Linagliptinin, ritonavir ile birlikte olan ve birlikte olmayan kararlı durum plazma konsantrasyon simülasyonları, maruziyetteki artışın birikimde artış ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Linagliptin farmakokinetiğindeki bu değişiklikler klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle, diğer P-glikoprotein/CYP3A4 inhibitörleri ile, klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez.

Rifampisin: 5 mg linagliptin ile, güçlü bir P-glikoprotein ve CYP3A4 indükleyicisi olan, rifampisinin tekrarlanan eşzamanlı kullanımı, linagliptinin kararlı durum EAA ve C_{maks} değerlerini, sırasıyla, %39.6 ve %43.8 oranında ve DPP-4 inhibisyonunu, çukurda, yaklaşık %30 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, güçlü P-glikoprotein indükleyicileri ile eşzamanlı kullanılması halinde, özellikle uzun süreli uygulamalarda, linagliptinin tam etkililiği sağlanamayabilir. Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi diğer güçlü P-glikoprotein ve CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım çalışılmamıştır.

Linagliptinin diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi:

Aşağıda açıklandığı gibi, klinik çalışmalarda linagliptinin metformin, gliburid, simvastatin, varfarin, digoksin veya oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Bu durum, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoprotein ve organik katyonik taşıyıcı (OCT) substratları ile ilaç etkileşimlerine neden olma eğiliminin düşük olduğunu gösteren *in vivo* bir kanıttır.

Metformin: 10 mg linagliptin ile bir organik katyonik taşıyıcı substratı (OCT) olan metforminin (850 mg) çoklu günlük dozlarda eşzamanlı kullanılması, sağlıklı gönüllülerde metformin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Yani linagliptin, OCT tarafından yönetilen transportun bir inhibitörü değildir.

Sülfonilüre grubu ilaçlar: 5 mg çoklu oral dozlarda linagliptin ile tek doz oral 1.75 mg glibenklamidin (Gliburid) eşzamanlı kullanılması, glibenklamidin EAA ve C_{maks} değerlerinde klinik olarak anlamlı olmayan %14 oranında bir azalma ile sonuçlanmıştır. Glibenklamid asıl olarak CYP2C9 ile metabolize olduğundan, bu veriler aynı zamanda linagliptinin bir CYP2C9 inhibitörü olmadığı sonucunu da desteklemektedir. Glibenklamid gibi asıl olarak CYP2C9 ile elimine edilen diğer sülfonilüre grubu ilaçlarla (Ör: Glipizid, tolbutamid ve glimepirid) klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmez.

Digoksin: Sağlıklı gönüllülerde 5 mg çoklu dozlarda linagliptinin, 0.25 mg çoklu dozlarda digoksin ile eşzamanlı uygulanmasının digoksinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır. Yani linagliptin, *in vivo* olarak, P-glikoprotein tarafından yönetilen transportun bir inhibitörü değildir.

Varfarin: Günlük 5 mg çoklu dozlarda linagliptin, tek doz uygulanan ve bir CYP2C9 substratı olan S(-) veya R(+) varfarinin farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Simvastatin: Sağlıklı gönüllülerde, linagliptinin çoklu günlük dozları, duyarlı bir CYP3A4 substratı olan simvastatinin kararlı durum farmakokinetiği üzerinde minimal etki oluşturmuştur. 6 gün süre ile supratherapötik 10 mg dozda linagliptin ile günde 40 mg simvastatinin birlikte uygulanması, simvastatinin plazma EAA değerini %34 ve plazma C_{maks} değerini %10 oranında arttırmıştır.

Oral kontraseptifler: 5 mg linagliptin ile birlikte uygulanması, levonorgestrel veya etinilestradiyol'ün kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: B

TRAJENTA için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal/ fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Kısım 5.3)

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar /Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Linagliptin kullanımı gebe kadınlarda çalışılmamıştır. Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi ile direk veya indirek zararlı etki göstermemiştir.

Gebelik dönemi:

Bir önlem olarak gebe kadınlarda TRAJENTA kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

Laktasyon dönemi:

Hayvanlardan elde edilen farmakokinetik veriler linagliptin ve metabolitlerinin anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Anne sütü alan bir bebeğin karşılaşacağı risk göz ardı edilemez. Emzirmeyi durdurma veya tedaviyi kesme/tedaviye başlamama kararı, ilaç tedavisinin anneye yararı ve anne sütünün bebeğe yararı birlikte değerlendirilerek verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

TRAJENTA ile insan fertilitesi üzerine bir çalışma yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarında üreme toksisitesi açısından direkt veya indirekt zararlı etki görülmemiştir (Bkz. 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

TRAJENTA araç ve makine kullanımı üzerine ya hiç etki göstermez, ya da bu etki ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte hastalar, özellikle sülfonilüre ve/veya insülin ile kombine kullanıldığı durumlarda, hipoglisemi riski açısından uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

TRAJENTA'nun güvenliliği, Tip 2 diabetes mellituslu 6.602 hastada değerlendirilmiştir. Bu hastaların 5.955 tanesi hedef doz olan 5 mg kullanmıştır.

Plasebo kontrollü çalışmalara 6.666 hasta dahil edilmiş ve 4.302 hasta linagliptinin terapötik dozu olan 5 mg ile tedavi edilmiştir. 3.964 hasta ≥ 12 hafta süre ile günde 5 mg linagliptin almıştır.

Plasebo kontrollü çalışmalara ait havuz analizinde, plasebo alan hastalardaki genel advers olay insidansı, linagliptin 5 mg ile ortaya çıkanlarla benzer bulunmuştur (%63.1 ve %60.3). Advers olaylara bağlı olarak tedaviyi kesen hasta sayısı plasebo ile tedavi edilen grupta, linagliptin 5 mg grubuna göre daha yüksektir (%4.4 ve %3.3).

En sık bildirilen advers etki, üçlü kombinasyon tedavisi ile (Linagliptin+metformin+sülfonilüre) ile gözlenen (%14.6) hipoglisemidir. Bu oran plasebo grubunda %7.6'dır.

Plasebo kontrollü çalışmalarda linagliptin uygulanan hastaların %6.2'si advers etki olarak "hipoglisemi" yaşamıştır. Bu advers etkilerin %5.1'i hafif ve %1.0'ı orta derecede ve %0.1'i şiddetlidir. Pankreatit, linagliptine randomize edilen hastalarda daha sık bildirilmiştir (Linagliptin alan 4.302 hastadan 5 tanesine karşılık, plasebo alan 2,364 hastadan 1 tanesinde).

Advers reaksiyonların çizelgeli listesi:

Uygulanmakta olan tedaviler advers etkiler için belirleyici olduğundan (Ör: Hipoglisemi üzerine), advers etkiler, ilgili tedavi rejimine göre analiz edilmiş ve gösterilmiştir (Monoterapi, metformin tedavisine ek olarak, metformin+sülfonilüre tedavisine ek olarak, insülin tedavisine ek olarak).

Plasebo kontrollü çalışmalar linagliptinin aşağıdaki şekilde kullanıldığı çalışmaları içermektedir:

- 4 haftaya kadar kısa dönemli süreyle monoterapi
- ≥ 12 hafta süreli monoterapi
- Metformin tedavisi üzerine ek olarak
- Metformin+sülfonilüre tedavisi üzerine ek olarak
- Metformin ile birlikte olan veya olmayan insülin tedavisi üzerine ek olarak

Advers etkiler, çift kör çalışmalarda monoterapi veya kombine tedavi şeklinde 5 mg linagliptin alan hastalarda sistem organ sınıflamasına ve MedDRA terminolojisine göre sınıflandırılmış ve aşağıdaki tabloda tedavi rejimine göre verilmiştir (Tablo 1).

Advers etkiler mutlak sıklıklarına göre listelenmiştir:

Sıklık şu şekilde tanımlanır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Pazarlama sonrası deneyimler ve klinik çalışmalarda monoterapi veya ek tedavi olarak 5 mg linagliptin alan hastalarda bildirilen advers etkiler (Plasebo kontrollü çalışmaların veri havuzu analizi ile tanımlanan sıklıklar)

Sistem organ sınıfı Advers etki	Tedavi rejimine göre advers etkiler			
	Linagliptin monoterapisi	Linagliptin+ Metformin	Linagliptin+ Metformin+ Sülfonilüre	Linagliptin+ İnsülin
Enfeksiyon ve enfestasyonlar				
Nazofarınjit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları				
Hipersensitivite (Ör: Bronşiyal hiperreaktivite)	Bilinmiyor	seyrek	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				
Hipoglisemi			Çok yaygın	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar				
Öksürük	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar				
Pankreatit	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yaygın olmayan
Konstipasyon				Yaygın olmayan
Deri ve derialtı doku hastalıkları				
Anjiyoödem*	Seyrek			
Ürtiker*	Seyrek			
Döküntü*	Yaygın olmayan			
Araştırmalar				
Amilaz artışı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor

*Pazarlama sonrasında elde edilen deneyimlere dayanarak

Şüpheli advers etkilerin bildirilmesi

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın risk/yarar dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi

(TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.t.tck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, 600 mg'a kadar tek doz linagliptin uygulanması (Önerilen dozun 120 katına eşdeğer) genellikle iyi tolere edilmiştir. İnsanlarda, 600 mg'ın üzerindeki dozlarda deneyim yoktur.

Tedavi:

Bir doz aşımı halinde, genel destekleyici önlemlerin (Ör: Absorbe olmayan materyalin gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması, klinik monitorizasyon ve gereken klinik önlemlerin uygulanması) uygulanması düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) inhibitörü
ATC kodu: A10BH05

Etki mekanizması

Linagliptin, inkretin hormonları GLP-1 ve GIP'nin (glukagon benzeri peptid-1, glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid) inaktivasyonunda rol oynayan bir enzim olan DPP-4'ün (Dipeptidil peptidaz 4, EC 3.4.14.5) inhibitörüdür. Bu hormonlar DPP-4 enzimi tarafından hızla degrade edilirler. Her iki inkretin hormonu da glikoz homeostazının fizyolojik regülasyonunda yer almaktadır. Inkretinler gün boyunca düşük bazal bir düzeyde salgılanırlar ve yemeklerden hemen sonra düzeyleri artar. GLP-1 ve GIP, normal ve yüksek kan glikoz düzeylerinin varlığında pankreastaki beta hücrelerinden insülin biyosentezini ve salgılanmasını artırırlar. Ayrıca GLP-1 pankreastaki alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını azaltarak, hepatik glikoz çıkışının azalmasına neden olur. Linagliptin, DPP-4 ile geri dönüşümlü bir şekilde çok etkin bağlanır ve böylece aktif inkretin düzeylerinde uzun süreli bir artış ve uzamaya yol açar. Linagliptin glikoz bağımlı olarak insülin sekresyonunu artırır ve glukagon sekresyonunu azaltır. Böylece, glikoz homeostazında genel bir iyileşme sağlar. Linagliptin DPP-4'e selektif olarak bağlanır. DPP-4'e selektivitesi *in vitro* olarak, DPP-8 veya DPP-9 aktivitesine kıyasla 10.000 kattan fazladır.

Klinik etkililik ve güvenlik:

5,239 tip 2 diyabetli hastayı kapsayan ve bunlardan 3,319 hastanın linagliptin aldığı 8 adet Faz III randomize kontrollü çalışmada, etkililik ve güvenlik değerlendirilmiştir. Çalışmalarda linagliptin tedavisi alan 65 yaş ve üzerinde 929, hafif renal bozukluğu olan 1,238 ve orta dereceli renal bozukluğu olan 143 hasta vardı. Günde bir kez linagliptin uygulaması, vücut ağırlığında klinik olarak belirgin bir değişiklik yapmadan glisemik kontrolü klinik olarak anlamlı düzeyde arttırmıştır. Cinsiyet, yaş, renal bozukluk ve vücut kütle indeksi (BMI) açısından farklı alt gruplar arasında glikozile hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyindeki düşmeler benzer oranlardadır. HbA1c bazal değerlerinin daha yüksek olduğu durumlarda HbA1c düzeyinde düşme daha fazladır. Havuzda toplanmış çalışmalara ait verilerin analizinde, HbA1c düzeylerindeki düşmelerin Asyalı hastalarla (%0.8), beyaz ırktan olan hastalar (%0.5) arasında anlamlı şekilde farklı olduğu tespit edilmiştir.

Metformin tedavisi için uygun olmayan hastalarda linagliptin monoterapisi

Linagliptin monoterapisinin etkililiği ve güvenliliği 24 hafta süreli çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Günde bir kez 5 mg linagliptin ile yapılan tedavi, HbA1c bazal değeri yaklaşık %8 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzeltilmeler (Plasebo ile karşılaştırıldığında -%0.69 değişiklik) sağlamıştır. Linagliptin aynı zamanda, plasebo ile karşılaştırıldığında, açlık plazma glikoz ve yemekten 2 saat sonraki glikoz düzeylerinde de anlamlı düzeltilmeler oluşturmıştır. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzerdir.

Linagliptin monoterapisinin etkililiği ve güvenliliği, metformin tedavisi intolerans nedeni ile uygun olmayan veya böbrek bozukluklarına bağlı olarak kontrendike olan hastalarda yapılan 18 hafta süreli çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada da değerlendirilmiştir. Linagliptin tedavisi, ortalama HbA1c bazal değeri yaklaşık %8.09 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzeltilmeler (Plasebo ile karşılaştırıldığında -%0.57 değişiklik) sağlamıştır. Linagliptin açlık plazma glikoz düzeyinde de, plasebo ile karşılaştırıldığında, anlamlı düzeltilmeler oluşturmıştır. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzerdir.

Metformin tedavisine eklenen linagliptin tedavisi

Metformin ile linagliptin kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği 24 hafta süreli çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Linagliptin tedavisi, HbA1c bazal değeri yaklaşık % 8 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzeltilmeler (Plasebo ile karşılaştırıldığında -%0.64 değişiklik) sağlamıştır. Linagliptin aynı zamanda, plasebo ile karşılaştırıldığında, açlık plazma glikoz ve yemekten 2 saat sonraki glikoz düzeylerinde de anlamlı düzeltilmeler oluşturmıştır. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzerdir.

Metformin ve sülfonilüre kombine tedavisine eklenen linagliptin tedavisi

Metformin ve sülfonilüre kombine tedavisinin yeterli olmadığı hastalarda, 5 mg linagliptin tedavisinin etkililiği ve güvenliliği 24 hafta süreli, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Linagliptin tedavisi, HbA1c bazal değeri yaklaşık % 8.14 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzeltilme (Plasebo ile karşılaştırıldığında -%0.62 değişiklik) sağlamıştır. Linagliptin aynı zamanda, plasebo ile karşılaştırıldığında, açlık plazma glikoz ve yemekten 2 saat sonraki glikoz düzeylerinde de anlamlı düzeltilmeler oluşturmıştır.

İnsülin tedavisine eklenen linagliptin tedavisi

Tek başına insülin veya insülinin metformin ve/veya pioglitazon ile kombinasyonu tedavisine eklenen 5 mg linagliptinin etkililiği ve güvenliliği, 24 hafta süreli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Linagliptin, %8.3 olan bazal HbA1c değeri üzerinde anlamlı iyileşmeler oluşturmıştır (Plasebo ile karşılaştırıldığında -%0.65). Linagliptin, aynı zamanda, açlık plazma glikoz seviyesi üzerinde de anlamlı iyileştirme sağlamış ve plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların daha büyük bir kısmı hedef HbA1c düzeyi olan <%7.0 değerini sağlamıştır. Bu değere stabil bir insülin dozu (40.1 UI) ile ulaşılmıştır. Vücut ağırlığı gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Plazma lipidleri üzerindeki etki ihmal edilebilir düzeydedir. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzerdir (Linagliptin: %22.2, plasebo: %21.2).

Metformin tedavisine eklenen linagliptinin 24 aylık verilerinin glimepirid ile karşılaştırılması

Metformin monoterapisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda yapılan bir çalışmada, tedaviye 5 mg linagliptin veya glimepirid (Ortalama doz 3 mg) eklenmesinin etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Ortalama bazal HbA1c değeri %7.69 olan hastalarda, HbA1c düzeyindeki ortalama düşmeler; linagliptin ile -%0.16 ve glimepirid ile -%0.36 olarak saptanmıştır, ortalama tedavi farklılığı %0.20 (GA: %97.5:0.09, 0.299)'dir. Hipoglisemi insidansı, linagliptin grubunda (%7.5) glimepirid grubuna (%36.1) göre anlamlı olarak daha düşüktür. Linagliptin ile

tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığı ortalamasında bazal değerlere göre anlamlı bir azalma gözlenmiş, buna karşılık glimepirid uygulanan hastaların vücut ağırlığında bazal değerlere göre anlamlı bir artış olmuştur (-1.39'a karşılık +1.29 kg).

Şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda tedaviye linagliptin eklenmesi, 12 hafta süreli plasebo kontrollü veriler(Stabil geçmiş) ve 40 hafta süreli plasebo kontrollü uzatma (Uyarlanabilir geçmiş)
Linagliptin etkililiği ve güvenliliği, şiddetli renal bozukluğu olan tip 2 diyabetli hastalarda yapılan 12 hafta süreli bir çift kör çalışmada plaseboya karşı çalışılmıştır. Çalışma sırasında daha önce uygulanmakta olan glisemi tedavileri stabil tutulmuştur. Hastaların çoğunluğu (%80.5), tek başına veya sülfonilüre, glinid ve pioglitazon gibi diğer oral antidiyabetiklerle kombine olarak insülin kullanmaktaydı. Daha sonra uygulanmakta olan antidiyabetiklerin doz ayarlamalarına izin verilen 40 haftalık bir izleme dönemi uygulanmıştır.

Linagliptin tedavisi, HbA1c bazal değeri yaklaşık % 8.2 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzelmeler (12 haftanın sonunda plasebo ile karşılaştırıldığında -%0.59 değişiklik) sağlamıştır. 52 haftanın sonunda HbA1c'de plaseboya göre gözlenen değişiklik oranı -%0.72'dir.

İki grup arasında vücut ağırlıkları açısından önemli bir fark olmamıştır. Hipoglisemi insidansı, asemptomatik hipoglisemik olaylardaki artışa bağlı olarak, linagliptin ile tedavi edilen hastalarda plaseboya göre daha yüksekti. Şiddetli hipoglisemik olaylar açısından gruplar arasında bir farklılık yoktur.

Tip 2 diyabeti olan daha yaşlı kişilerde (≥ 70 yaş) ekleme tedavisi olarak linagliptin

Tip 2 diyabeti olan daha yaşlı kişilerde (≥ 70 yaş) ekleme tedavisi olarak linagliptin tedavisinin etkililiği ve güvenliliği 24 hafta süreli çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar arkaplan tedavisi olarak metformin ve/veya sülfonilüre ve/veya insülin tedavisi almıştır. Alınmakta olan antidiyabetik ilaçların dozu ilk 12 hafta süresince stabil tutulmuş ve sonrasında doz ayarlamalarına izin verilmiştir. Linagliptin, %7.8 olan bazal HbA1c düzeylerinde anlamlı iyileşmeler oluşturmuştur (24 hafta sonra plasebo ile karşılaştırıldığında %-0.64 değişiklik). Linagliptin, aynı zamanda, açlık plazma glikozunda da plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı iyileştirmeler göstermiştir. Vücut ağırlığı, gruplar arasında anlamlı şekilde değişmemiştir.

Kardiyovasküler risk

Tip 2 diyabetli 9459 hastayı kapsayan 19 klinik çalışmada (18 hafta-12 ay süreli) gözlenen, bağımsız olarak tanı konmuş kardiyovasküler olayların prospektif bir meta-analizinde, linagliptin tedavisi kardiyovasküler riskte bir artışla ilişkili bulunmamıştır. Primer sonlanım noktası şu olayların kombinasyonudur: kardiyovasküler ölüm veya ilk kardiyovasküler ölüme kadar geçen süre, fatal olmayan miyokard infarktüsü, fatal olmayan inme veya stabil olmayan anjina nedeni ile hastaneye yatma olayları. Primer son nokta, linagliptin grubunda, kombine aktif ve plasebo karşılaştırma gruplarına göre anlamlı olmayan şekilde daha düşüktür [Tehlike oranı 0.78 (%95 güven aralığı 0.55;1.12)]. Linagliptinde 60 primer olay ve karşılaştırma tedavilerinde 62 primer olay mevcuttu. Bugüne kadar, artmış kardiyovasküler risk ile ilgili bir kanıt yoktur, ancak klinik çalışmalardaki olayların sayısı kesin sonuçlara ulaşmamızı önlemektedir. Bununla birlikte, linagliptin ve plasebo arasında kardiyovasküler olayların oranı benzerdir (Linagliptin: %1.03'e karşı plasebo: %1.35).

Pediyatrik popülasyon

Veri bulunmamaktadır- (Bkz. 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Linagliptinin farmakokinetik özellikleri sağlıklı kişilerde ve tip 2 diyabetli hastalarda kapsamlı şekilde incelenmiştir. Sağlıklı gönüllülere veya hastalara 5 mg dozda oral linagliptin uygulanmasından sonra hızla absorbe edilir, pik plazma konsantrasyonuna (T_{maks}) uygulamadan sonra 1.5 saatte ulaşılır.

Linagliptin'in plazma konsantrasyonları trifazik biçimde azalır, terminal yarılanma ömrü (Linagliptinin terminal yarılanma ömrü 100 saatten fazladır) uzundur. Bu durum daha çok linagliptinin DPP-4'e doyurulabilir ve sıkı bağlanması ile ilişkilidir ve ilacın birikmesine bir katkısı yoktur.

Linagliptin'in 5 mg tekrarlanan oral dozlarıyla ortaya çıkan birikimi için etkili yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir. Günde bir kez 5 mg linagliptin uygulanmasından sonra kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 3. dozdan sonra ulaşılır. İlk dozla karşılaştırıldığında, kararlı durumda uygulanan 5 mg dozları takiben linagliptinin EAA değerinde yaklaşık %33 artış olmuştur. Linagliptin EAA'nın denek-içi ve denekler-arası varyasyon katsayısı küçüktür (Sırası ile %12.6 ve %28.5). Linagliptinin DPP-4'e konsantrasyon-bağımlı olarak bağlanması nedeniyle, linagliptinin total maruziyete dayalı farmakokinetiği doğrusal değildir. Nitekim, linagliptinin total plazma EAA değeri, dozla orantılı olandan daha az artış gösterirken, bağlı olmayan EAA kabaca dozla orantılı şekilde artar. Linagliptinin farmakokinetiği, sağlıklı kişiler ve tip 2 diyabetli hastalarda benzerdir.

Genel özellikler

Emilim:

Linagliptinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %30'dur. Linagliptin ile birlikte yüksek oranda yağ içeren yemek yenmesi, C_{maks} 'a ulaşma zamanını 2 saat uzatır ve C_{maks} değerini %15 oranında azaltır, ancak EAA $0-72sa$ üzerinde bir etki gözlenmemiştir. C_{maks} ve T_{maks} üzerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik beklenmez. Bu nedenle linagliptin yemekle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

Dağılım:

Doku bağlanması bir sonucu olarak, sağlıklı kişilere intravenöz tek doz 5 mg linagliptin uygulanması ile kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi yaklaşık 1110 litredir. Bu durum linagliptinin dokulara geniş ölçüde yayıldığını gösterir. Linagliptinin plazma proteinlerine bağlanması konsantrasyon bağımlıdır, linagliptinin artan konsantrasyonlarıyla DPP-4'e bağlanmasının doyurulabilir olduğunu yansıtan şekilde, 1 nmol/l'de %99'dan, ≥ 30 nmol/l'de %75-89'a azalır. DPP-4'ün tamamen doymuş olduğu yüksek konsantrasyonlarda, linagliptinin %70-80'i DPP-4 dışındaki diğer plazma proteinlerine bağlanır, %20-30'u ise plazmada serbest halde bulunur.

Biyotransformasyon:

10 mg dozda oral [^{14}C]linagliptin uygulanmasından sonra radyoaktivitenin yaklaşık %5'i idrarla atılmıştır. Linagliptin eliminasyonunda metabolizmanın rolü daha az önemlidir. Kararlı durumda, linagliptinin bir ana metaboliti, %13.3'lük rölatif maruziyet ile, tespit edilmiştir. Bu metabolit, farmakolojik olarak inaktiftir ve linagliptinin plazma DPP-4 inhibitör aktivitesine katkısı yoktur.

Eliminasyon:

Oral [^{14}C] linagliptinin sağlıklı kişilere verilmesini takiben, dozlamadan sonraki 4 gün içinde, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %85'i feçes (%80) veya idrar (%5) ile atılır. Kararlı durumda renal klerens yaklaşık olarak 70 ml/dk'dır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Linagliptinin DPP-4'e konsantrasyon-bağımlı olarak bağlanması nedeniyle, linagliptinin total maruziyete dayalı farmakokinetiği doğrusal değildir.

Özel popülasyonlar:

Böbrek yetmezliği

Çoklu dozlu, açık bir çalışmada, çeşitli derecelerde kronik böbrek yetmezliği olan kişiler ile sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunda 5mg linagliptinin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalar, böbrek yetmezliğinin derecesi kreatinin klerensine (CrCl) göre, hafif (50- <80 ml/dk), orta (30-<50 ml/dk), şiddetli (<30 ml/dk) ve hemodiyalize giren son dönem böbrek yetmezliği hastaları şeklinde sınıflandırılmıştır. Ek olarak, şiddetli renal bozukluğu (<30 ml/dk) olan Tip 2 diabetes mellitus'lu (T2DM) hastalar ile renal fonksiyonları normal olan T2DM'li hastalar karşılaştırılmıştır. Kreatinin klerensi 24 saatlik idrar kreatin klerensi olarak ölçülmüş veya serum kreatininden Cockcroft-Gault formülüne dayanarak tahmin edilmiştir.

$CrCl = (140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık} / 72 \times \text{serum kreatinin} [\times 0.85 \text{ (Kadınlar için)}]$.

Yaş; yıl olarak; ağırlık, kg olarak ve serum kreatinini, mg/dl olarak verilmiştir.

Kararlı durum koşulları altında, hafif derecede renal bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kişiler arasında linagliptin maruziyeti karşılaştırılabilir bulunmuştur. Orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda, kontrole göre maruziyette orta düzeyde (Yaklaşık 1.7 kat) bir artış gözlenmiştir. Şiddetli renal bozukluğu olan T2DM'li hastalarda maruziyet, normal renal fonksiyonlu T2DM'li hastalara göre yaklaşık 1.4 kat artmıştır. ESRD'li hastalarda linagliptin EAA değeri için kararlı durum öngörüler, orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarla karşılaştırılabilir maruziyeti göstermiştir. Ek olarak, linagliptinin hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile terapötik olarak anlamlı düzeylerde elimine edilmesi beklenmemektedir. Dolayısı ile renal bozukluğun herhangi bir derecesi için linagliptin dozunun ayarlanması gerekli değildir.

Hepatik bozukluk

Hafif, orta ve şiddetli hepatik yetmezliği (Child- Pugh sınıflandırmasına göre) olan diyabetik olmayan hastalarda 5 mg çoklu dozlarda linagliptin uygulaması sonrasında linagliptinin ortalama EAA ve C_{maks} değerleri, eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle benzerdir. Hafif, orta ve şiddetli hepatik yetmezliği olan diyabetik hastalarda doz ayarlaması önerilmez.

Vücut kütle indeksi (BMI)

BMI'ye dayalı olarak doz ayarlaması gerekli değildir. Faz I ve II verilerinin popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, BMI'nin linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Ruhsat öncesi klinik çalışmalar 40 kg/m² BMI değerlerine kadar yapılmıştır.

Cinsiyet

Cinsiyete dayalı doz ayarlaması gerekli değildir. Faz I ve II verilerinin popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, cinsiyetin linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Yaşlı hastalar

80 yaşına kadar bir doz ayarlaması gerekli değildir, çünkü, Faz I ve II verilerinin popülasyon farmakokinetiği analizlerine dayanarak, yaşın linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Yaşlı kişiler (65-80, en yaşlı hasta 78 yaşında) daha genç hastalarla karşılaştırılabilir plazma konsantrasyonları göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik hastalarda linagliptinin farmakokinetik özelliklerini karakterize eden çalışmalar henüz yapılmamıştır.

Irk

Irka dayalı doz ayarlaması gerekmez. Kafkasyalı, İspanyol, Afrika ve Asya orijinli hastaları içeren mevcut farmakokinetik verilerin bütünsel analizine dayanarak linagliptinin plazma konsantrasyonları üzerinde ırkın açık bir etkisi yoktur. Ek olarak, Japon, Çin ve Kafkas ırklarından sağlıklı gönüllülerde yapılan Faz I çalışmalarda linagliptinin farmakokinetik özellikleri benzer bulunmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

İnsan maruziyetinin 300 katından daha yüksek tekrarlanan dozlarda linagliptin ile, fare ve sıçanlarda karaciğer, böbrek ve gastrointestinal kanal toksisitenin primer hedef organlarıdır. Sıçanlarda, üreme organları, tiroid ve lenfoid organlar üzerindeki etkiler, insan maruziyetinin 1500 katı dozlarda görülmüştür. Köpeklerde orta dozlarda, sekonder olarak kardiyovasküler değişikliklere neden olan güçlü pseudo alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu reaksiyonlar köpeklere spesifik olarak kabul edilmiştir.

İnsan maruziyetinin 450 katı dozlarda Cynomolgus maymunlarda, karaciğer, böbrek, mide, üreme organları, timus, dalak ve lenf nodları toksisite açısından hedef organlardır. Bu maymunlarda, insan maruziyetinin 100 katı dozlarda major bulgu mide irritasyonudur.

Linagliptin ve ana metabolitinin genotoksik potansiyeli yoktur.

Sıçanlarda ve farelerde yapılan oral, 2 yıllık karsinojenite çalışmalarında sıçanlarda veya erkek farelerde karsinojenite ile ilgili bir kanıt bulunmamıştır. En yüksek dozda (İnsan maruziyetinin 200 katından fazla) sadece dişi farelerde malign lenfoma insidansı anlamı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum insanlar için geçerli olarak kabul edilmemiştir (Açıklama: tedavi ile ilişkisiz, ancak arka plan insidansının büyük oranda değişken olmasına bağlı olarak). Bu çalışmalara dayanarak insanlarda karsinojenite endişesi bulunmamaktadır.

Sıçanlarda, fertilité, erken embriyonik gelişim ve teratojenite için NOAEL, insan maruziyetinin 900 katından fazla bulunmuştur. Sıçanlarda, maternal, embryo fetal ve yavrulardaki toksisite için NOAEL, insan maruziyetinin 49 katıdır.

Tavşanlarda insan maruziyetinin 1000 katından fazla dozlarda teratojenik etki görülmemiştir. Tavşanlarda embryo fetal toksisite için NOAEL insan maruziyetinin 78 katıdır, maternal toksisite için ise insan maruziyetinin 2.1 katıdır. Bu nedenle, linagliptinin terapötik dozlarında insanlarda üremeyi etkilemesi beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet çekirdeği

Mannitol

Prejelatinize nişasta (Mısır)

Mısır nişastası

Kopovidon

Magnezyum stearat

Film kaplama

Hipermelloz

Titanyum dioksit (E171)
Talk
Makrogol (6000)
Demir oksit kırmızı (E172)

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında, oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Perfore alüminyum/ alüminyum blister.
30 film kaplı tablet içeren kartonlarda piyasaya sunulur.
Tüm ambalaj büyüklükleri piyasaya sunulmayabilir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad., USO Center
No: 245, K: 13-14
34398 Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

2015/403

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 20.05.2015
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: