

PRODUKTRESUMÉ

for

Trajenta® 5 mg filmovertrukne tabletter

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trajenta® 5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg linagliptin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Rund, lyserød, filmovertrukket 8 mm tablet præget med D5 på den ene side og firmalogo på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trajenta er indiceret til behandling af voksne patienter med type 2-diabetes mellitus som tillæg til diæt og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol:

som **monoterapi**

- når metformin ikke er hensigtsmæssig pga. intolerans eller kontraindiceret pga. nedsat nyrefunktion

som **kombinationsterapi**

- i kombination med andre antidiabetika, herunder insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for de tilgængelige oplysninger om forskellige kombinationer).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dosis af linagliptin er 5 mg én gang dagligt. Når linagliptin anvendes i tillæg til metformin, bør dosis af metformin opretholdes, og linagliptin administreres samtidigt.

Når linagliptin anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller med insulin, kan en lavere dosis sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske studier tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion, men der mangler klinisk erfaring.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder.

Den kliniske erfaring hos patienter > 80 år er begrænset, og forsigtighed bør udvises ved behandling af denne patientgruppe.

Pædiatrisk population

Linagliptins sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Tabletterne kan tages med eller uden mad på et vilkårligt tidspunkt af dagen. En glempt dosis bør tages, når patienten kommer i tanker om dette – dog ikke som en dobbeltdosis.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Linagliptin bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Hypoglykæmi

Linagliptin alene har sammenlignelig forekomst af hypoglykæmi som placebo.

I kliniske studier, hvor linagliptin blev givet i kombination med lægemidler, der ikke er kendt for at medføre hypoglykæmi (metformin), rapporteredes hypoglykæmirater for linagliptin, der var sammenlignelige med raterne for patienter, der fik placebo.

Hypoglykæmi var hyppigere, når linagliptin blev givet i tillæg til et sulfonylurinstof (med metformin som basisbehandling) sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8).

Sulfonylurinstoffer og insulin er kendt for at forårsage hypoglykæmi. Derfor bør der udvises forsigtighed, når linagliptin bruges i kombination med et sulfonylurinstof og/eller insulin.

Dosisreduktion af sulfonylurinstof eller insulin kan overvejes (se pkt. 4.2).

Akut pankreatitis

Brugen af DPP-4-hæmmere er forbundet med risiko for udvikling af akut pankreatitis. Efter markedsføring er der modtaget spontane bivirkningsrapporter om akut pankreatitis. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal Trajenta seponeres: hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med Trajenta ikke påbegyndes igen. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft pankreatitis.

Bulløs pemfigoid

Der er efter markedsføring indberettet tilfælde af bulløs pemfigoid hos patienter, der tager linagliptin. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Trajenta seponeres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-vurdering af interaktioner

Linagliptin er en svag kompetitiv hæmmer og en svag til moderat mekanisme-baseret hæmmer af CYP-isozymeret CYP3A4, men hæmmer ikke andre CYP-isozymer. Linagliptin inducerer ikke CYP-isozymer.

Linagliptin er substrat for P-glykoprotein og hæmmer P-glykoproteinmedieret transport af digoxin med lav potens. På baggrund af disse resultater og *in vivo*-studier af lægemiddelinteraktioner anses det for usandsynligt, at linagliptin interagerer med andre P-gp-substrater.

In vivo-vurdering af interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på linagliptin

De nedenfor beskrevne kliniske data tyder på, at risikoen for klinisk betydningsfulde interaktioner med samtidigt administrerede lægemidler er lav.

Rifampicin: Samtidig gentagen administration af 5 mg linagliptin og rifampicin, en potent P-glykoprotein og CYP3A4-inducer, resulterede i en reduktion af linagliptin *steady state* -AUC og C_{max} på henholdsvis 39,6 % og 43,8 % og en ca. 30 % lavere DPP-4-hæmning ved trough. Derfor opnås muligvis ikke en fuld virkning af linagliptin i kombination med potente P-gp-induktorer, især ikke ved langvarig behandling. Samtidig administration af andre potente P-glykoprotein- og CYP3A4-induktorer, såsom carbamazepin, phenobarbital og phenytoin, er ikke undersøgt.

Ritonavir: Samtidig administration af en oral dosis af 5 mg linagliptin og multiple orale doser af 200 mg ritonavir, en potent inhibitor af P-glykoprotein og CYP3A4, gav en hhv. to- og trefoldig stigning i AUC og C_{max} . Koncentrationen af ubundet linagliptin, der normalt er mindre end 1 % ved terapeutisk dosis, blev forøget 4-5 gange efter samtidig administration med ritonavir. Simulationer af *steady state*-plasmakoncentrationer af linagliptin, med og uden samtidig administration af ritonavir, tydede på, at øget eksponering ikke er forbundet med øget akkumulering. Ændringerne i linagliptins farmakokinetik blev ikke betragtet som klinisk relevante. Der forventes derfor ikke klinisk relevante interaktioner med andre P-glykoprotein/CYP3A4-hæmmere.

Metformin: Samtidig, gentagen administration af 850 mg metformin tre gange dagligt og 10 mg linagliptin én gang dagligt gav ikke klinisk relevante ændringer i linagliptins farmakokinetik hos raske frivillige.

Sulfonylurinstoffer: *Steady state*-farmakokinetikken for linagliptin 5 mg blev ikke påvirket af samtidig administration af en enkelt dosis af 1,75 mg glibenclamid (glyburid).

Linagliptins indvirkning på andre lægemidler

I kliniske studier, som beskrevet nedenfor, havde linagliptin ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af metformin, glyburid, simvastatin, warfarin, digoxin eller orale kontrceptive. Dette giver *in vivo*-evidens for lav tilbøjelighed til lægemiddelinteraktioner med substrater af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein og organisk kationtransporter (OCT).

Metformin: Samtidig, gentagen administration af daglige doser på 10 mg linagliptin sammen med 850 mg metformin, et OCT-substrat, havde ingen relevant indvirkning på metformins farmakokinetik hos raske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en inhibitor af OCT-medieret transport.

Sulfonylurinstoffer: Samtidig administration af en enkelt oral dosis på 1,75 mg glibenclamid (glyburid) og daglige doser på 5 mg linagliptin medførte en klinisk irrelevant reduktion på 14 % af både AUC og C_{max} for glibenclamid. Da glibenclamid primært metaboliseres af CYP2C9, understøtter data, at linagliptin ikke er en CYP2C9-hæmmer. Der forventes ikke klinisk betydningsfulde interaktioner med andre sulfonylurinstoffer (f.eks. glipizid, tolbutamid og glimepirid), der som glibenclamid primært elimineres af CYP2C9.

Digoxin: Samtidig gentagen administration af 5 mg linagliptin og 0,25 mg digoxin dagligt havde ingen indvirkning på digoxins farmakokinetik hos raske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en *in vivo*-inhibitor af P-glykoproteinmedieret transport.

Warfarin: Gentagne daglige doser af 5 mg linagliptin og en enkelt dosis af S(-)- eller R(+)-warfarin, et CYP2C9-substrat, ændrede ikke farmakokinetikken af warfarin.

Simvastatin: Daglige doser af linagliptin havde hos raske frivillige en minimal indvirkning på *steady state*-farmakokinetikken af simvastatin, et sensitivt CYP3A4-substrat. For daglige supratherapeutiske

doser på 10 mg linagliptin og 40 mg simvastatin i 6 dage, var simvastatins plasma-AUC øget med 34 % og plasma- C_{max} var øget med 10 %.

Orale kontraktiva: Samtidig administration af 5 mg linagliptin ændrede ikke *steady state*-farmakokinetikken af levonorgestrel eller ethinylestradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke gennemført studier af linagliptins virkning på human fertilitet. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på fertiliteten (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der findes ingen kliniske data fra anvendelse af linagliptin til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Linagliptin bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyrestudier viser, at linagliptin/metabolitter udskilles i mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med linagliptin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Linagliptin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør advares om risikoen for hypoglykæmi, når Trajenta anvendes i kombination med sulfonylurinstof og/eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I en puljet analyse af de placebokontrollerede studier var den overordnede bivirkningsfrekvens i gruppen, der fik placebo, sammenlignelig med bivirkningsfrekvensen i gruppen, der fik linagliptin 5 mg (63,4 % mod 59,1 %).

Andelen af patienter, der seponerede behandlingen som følge af bivirkninger, var højere i placebogruppen end i linagliptin 5 mg gruppen (4,3 % mod 3,4 %).

Den hyppigst rapporterede bivirkning observeret under trestof-kombinationsbehandlingen linagliptin plus metformin plus sulfonylurinstof var hypoglykæmi med 14,8 % mod 7,6 % for placebo.

I de placebokontrollerede studier forekom bivirkningen hypoglykæmi hos 4,9 % af patienterne i behandling med linagliptin. Af disse blev 4,0 % klassificeret som lette, 0,9 % som moderate og 0,1 % som svære. Pankreatitis blev rapporteret hyppigere hos patienter randomiseret til linagliptin (7 tilfælde ud af 6.580 linagliptin-behandlede patienter mod 2 tilfælde ud af 4.383 placebo-behandlede).

Tabel over bivirkninger

Forekomsten af bivirkninger (f.eks. hypoglykæmi) er afhængig af baggrundsbehandlingen, og bivirkninger er derfor anført for de enkelte behandlingsregimer (monoterapi, tillægsbehandling til metformin, til metformin plus sulfonylurinstof og til insulin).

I de placebokontrollerede studier blev linagliptin givet som:

- monoterapi i op til 4 uger
- monoterapi i ≥ 12 uger
- kombinationsbehandling med metformin

- kombinationsbehandling med metformin + sulfonylurinstof
- kombinationsbehandling med metformin og empagliflozin
- kombinationsbehandling med insulin, med eller uden metformin

Bivirkninger listet her er klassificeret efter systemorganklasser og foretrukken term i henhold til MedDRA, og indberettet for patienter i dobbeltblindede studier behandlet med 5 mg linagliptin som monoterapi eller kombinationsbehandling og opstillet pr. behandlingsregimen (se tabel 1).

Bivirkningerne er opdelt efter hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med linagliptin 5 mg dagligt som monoterapi eller i kombinationsbehandling i kliniske studier og fra postmarketing erfaring (frekvenser er beregnet fra pooled analyse fra placebokontrollerede studier).

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkninger pr. behandlingsregimen				
	Linagliptin som monoterapi	Linagliptin + metformin	Linagliptin + metformin + sulfonylurinstof	Linagliptin+ insulin	Linagliptin + metformin + empagliflozin
Infektioner og parasitære sygdomme					
<i>Nasofaryngitis</i>	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt	ikke almindelig	ikke kendt
Immunsystemet					
<i>Overfølsomhed (f.eks. bronkial hyperreaktivitet)</i>	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt
Metabolisme og ernæring					
<i>Hypoglykæmi</i>			meget almindelig		
Luftveje, thorax og mediastinum					
<i>Hoste</i>	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt	ikke almindelig	ikke kendt
Mave-tarm-kanalen					
<i>Pankreatitis</i>	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt	ikke almindelig	ikke kendt
<i>Forstoppelse</i>				ikke almindelig	
Hud og subkutane væv					
<i>Angioødem*</i>	sjælden				
<i>Urticaria*</i>	sjælden				
<i>Udslæt*</i>	ikke almindelig				
<i>Bulløs pemfigoid*</i>	ikke kendt				
Undersøgelser					

	Bivirkninger pr. behandlingsregimen				
Systemorganklasse Bivirkning	Linagliptin som monoterapi	Linagliptin + metformin	Linagliptin + metformin + sulfonylurinstof	Linagliptin+ insulin	Linagliptin + metformin + empagliflozin
<i>Forhøjet amylase</i>	sjældent	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt	ikke almindelig
<i>Forhøjet lipase**</i>	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig	almindelig

* Baseret på post-marketing-erfaringer

** Baseret på lipase-stigninger på > 3 x den øvre normalgrænse set i kliniske forsøg

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Symptomer

I kontrollerede kliniske studier hos raske frivillige var enkeltdoser på op til 600 mg linagliptin (svarende til 120 gange den anbefalede dosis) generelt veltolererede. Der er ingen erfaring med doser over 600 mg hos mennesker.

Behandling

I tilfælde af en overdosis er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende foranstaltninger såsom at fjerne ikke absorberet lægemiddel fra mave-tarmkanalen, klinisk monitorering og om nødvendigt, at igangsætte kliniske foranstaltninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hæmmere, ATC-kode: A10BH05

Virkningsmekanisme

Linagliptin hæmmer enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4, EC 3.4.14.5), et enzym, der er involveret i inaktiveringen af inkretinhormonerne GLP-1 og GIP (glucagon-lignende peptid-1, glucoseafhængigt insulintrop polypeptid). Disse hormoner nedbrydes hurtigt af enzymet DPP-4. Begge inkretinhormoner er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostasen. Inkretiner secernerer i dagtimerne resulterende i et lavt basisniveau, der øges umiddelbart efter et måltid. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelse af insulin fra bugspytkirtlens betaceller. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra bugspytkirtlens alfaceller, hvilket medfører, at leverens glucoseproduktion reduceres. Linagliptin binder reversibelt og meget effektivt til DPP-4. Dette medfører, at det øgede niveau af aktive inkretinhormoner opretholdes og forlænges. Afhængigt af glucoseniveauet øger linagliptin sekretionen af insulin og sænker glucagonsekretionen, hvilket medfører en samlet forbedring i glucosehomøostasen. Linagliptin binder *in vitro* selektivt til DPP-4 og udviser en > 10.000 gange større selektivitet for dette enzym end for DPP-8 eller DPP-9.

Klinisk virkning og sikkerhed

Med henblik på at evaluere effekt og sikkerhed er der gennemført 8 randomiserede, kontrollerede fase III-studier med 5.239 type 2-diabetespatienter, hvoraf 3.319 blev behandlet med linagliptin. I disse studier var 929 patienter i alderen 65 år og derover i behandling med linagliptin. Desuden blev 1.238 patienter med let nedsat nyrefunktion og 143 patienter med moderat nedsat nyrefunktion behandlet med linagliptin. Linagliptin givet én gang dagligt medførte klinisk signifikante forbedringer i glykæmisk kontrol uden klinisk relevant ændring af kropsvægten. Reduktionen i glykeret hæmoglobin A1c (HbA_{1c}) var ensartet på tværs af forskellige undergrupper, herunder køn, alder, nedsat nyrefunktion og body mass index (BMI). Højere *baseline*-HbA_{1c} var forbundet med en større reduktion i HbA_{1c}. Der var en signifikant forskel i reduktionen i HbA_{1c} mellem asiatiske patienter (0,8 %) og hvide patienter (0,5 %) i de poolede studier.

Linagliptin som monoterapi til patienter, hvor metforminbehandling er uegnet

I et 24-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie blev effekt og sikkerhed af linagliptin, som monoterapi, undersøgt. Behandling med linagliptin 5 mg én gang dagligt medførte en signifikant reduktion i HbA_{1c} (ændring på -0,69 % sammenlignet med placebo) hos patienter med et *baseline*-HbA_{1c} på ca. 8 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) og 2-timers postprandial glucose (PPG). Den observerede incidens af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til incidensen for placebo.

I et 18-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie blev effekt og sikkerhed af linagliptin som monoterapi desuden undersøgt hos patienter, som ikke var egnede til behandling med metformin på grund af intolerans eller kontraindikation på grund af nedsat nyrefunktion. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA_{1c}, (ændring på -0,57 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA_{1c} på 8,09 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikante forbedringer i faste-plasma-glucose (FPG) sammenlignet med placebo. Den observerede incidens af hypoglykæmi hos linagliptinbehandlede patienter svarede til incidensen for placebo.

Linagliptin som tillæg til metformin

I et 24-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie blev effekt og sikkerhed af linagliptin i kombination med metformin undersøgt. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA_{1c}, (ændring på -0,64 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA_{1c} på 8 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) og 2-timers postprandial glucose (PPG). Den observerede incidens af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til incidensen for placebo.

Linagliptin som tillæg til metformin og et sulfonylurinstof

I et 24-ugers placebokontrolleret studie blev virkningen og sikkerheden af linagliptin 5 mg undersøgt hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt behandlet med en kombination af metformin og et sulfonylurinstof. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA_{1c}, (ændring på -0,62 % vs placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA_{1c} på 8,14 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) og 2-timers postprandial glucose (PPG).

Linagliptin som tillæg til metformin plus empagliflozin

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt reguleret med metformin og empagliflozin (10 mg (n = 247) eller 25 mg (n = 217)), medførte 24 ugers behandling med linagliptin 5 mg som tillæg, justerede gennemsnitlige fald i HbA_{1c} i forhold til *baseline* på hhv. -0,53 % (signifikant forskel ift. tillægs-placebo -0,32 % (95 %-CI: -0,52; -0,13)) og -0,58 % (signifikant forskel ift. tillægs-placebo -0,47 % (95 %-CI: -0,66; -0,28)). En statistisk signifikant større andel af patienter med *baseline*-HbA_{1c} $\geq 7,0$ % og behandlet med linagliptin 5 mg opnåede mål-HbA_{1c} < 7 % sammenholdt med placebo.

Linagliptin som tillæg til insulinbehandling

Et 24-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie evaluerede virkningen og sikkerheden af linagliptin 5 mg i kombination med insulin og til insulin i tillæg til metformin og/eller pioglitazon. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA_{1c}, (ændring på -0,65 % sammenlignet med placebo) i

forhold til et gennemsnitligt HbA_{1c} ved *baseline* på 8,3 %. Linagliptin medførte desuden signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG), og en større andel af patienterne nåede det terapeutiske mål på HbA_{1c} < 7,0 % sammenlignet med placebo. Dette blev opnået med en stabil insulindosis (40,1 IE). Der var ingen signifikant forskel i kropsvægt mellem grupperne. Der var ingen betydende ændringer i plasma-lipidniveauer. Den observerede incidens af hypoglykæmi hos linagliptin-behandlede patienter svarede til incidensen i placebo-gruppen (22,2 % linagliptin; 21,2 % placebo).

24 måneders data for linagliptin som tillæg til metformin, sammenlignet med glimepirid

I et studie blev effekt og sikkerhed af linagliptin 5 mg og glimepirid (gennemsnitlig dosis 3 mg), som tillæg til metformin-monoterapi hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol, undersøgt. De gennemsnitlige reduktioner i HbA_{1c} var -0,16 % med linagliptin (gennemsnitlig *baseline* HbA_{1c} på 7,69 %) og -0,36 % med glimepirid (gennemsnitlig *baseline* HbA_{1c} på 7,69 %) med en gennemsnitlig forskel i behandlingseffekt på 0,20 % (97,5 % CI: 0,09, 0,299). Incidensen af hypoglykæmi i linagliptin-gruppen (7,5 %) var signifikant lavere end incidensen i glimepirid-gruppen (36,1 %). Patienter behandlet med linagliptin havde en signifikant gennemsnitlig reduktion i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtstigning hos patienter, der fik glimepirid (-1,39 vs +1,29 kg).

Linagliptin som tillægsbehandling til patienter med svært nedsat nyrefunktion, 12 ugers placebokontrollerede data (med uændret baggrundsbehandling) og 40 ugers placebokontrolleret forlængelse (justerbar baggrundsbehandling).

I et dobbeltblindet 12-ugers placebokontrolleret studie blev linagliptins effekt og sikkerhed undersøgt hos type 2-diabetespatienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis samtidige baggrundsbehandling forblev uændret. De fleste patienter (80,5 %) fik insulin som baggrundsbehandling enten alene eller i kombination med orale antidiabetika såsom sulfonylurinstof, glinid eller pioglitazon. I en yderligere opfølgingsperiode på 40 uger var dosisjustering af den antidiabetiske baggrundsbehandling tilladt.

Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA_{1c} (-0,59 % ændring sammenlignet med placebo efter 12 uger) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA_{1c} på 8,2 %. Den observerede forskel i HbA_{1c} i forhold til placebo var -0,72 % efter 52 uger.

Der var ingen signifikant forskel i kropsvægt mellem grupperne. Incidensen af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin var højere end for placebo på grund af en øget incidens af asymptomatiske hypoglykæmiske hændelser. Der var ingen forskel mellem grupperne i svære hypoglykæmiske tilfælde.

Linagliptin som tillægsbehandling til ældre (> 70 år) med type 2-diabetes

I et dobbeltblindet 24-ugers studie blev virkningen og sikkerheden af linagliptin 5 mg evalueret hos ældre (> 70 år) med type 2-diabetes. Patienterne fik metformin og/eller sulfonylurinstof og/eller insulin som baggrundsbehandling. Dosis af den antidiabetiske baggrundsbehandling blev holdt stabil gennem de første 12 uger, hvorefter dosisjustering var tilladt. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA_{1c}, (ændring på -0,64 % sammenlignet med placebo efter 24 uger) i forhold til et gennemsnitligt HbA_{1c} ved *baseline* på 7,8 %. Linagliptin medførte desuden signifikante forbedringer i faste-plasma-glucose (FPG) sammenlignet med placebo. Der var ingen signifikant forskel i kropsvægt mellem grupperne.

Kardiovaskulær risiko

I en prospektiv metaanalyse af uafhængigt bedømte kardiovaskulære hændelser fra 19 kliniske studier (med en varighed fra 18 uger til 24 måneder) med 9.459 patienter med type 2-diabetes blev linagliptinbehandling ikke forbundet med en øget kardiovaskulær risiko. Det primære endepunkt, der var sammensat af: forekomsten af eller tiden til første forekomst af kardiovaskulær mortalitet, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi eller indlæggelse på grund af ustabil angina pectoris, var ikke signifikant lavere for linagliptin sammenlignet med en kombination af aktive- og placebokomparatorer [*hazard* ratio 0,78 (95 % konfidensinterval 0,55; 1,12)]. For linagliptin forekom i alt 60 primære hændelser og 62 for komparatorer. Til dato er der ikke evidens for en øget kardiovaskulær risiko, men antallet af hændelser i de kliniske studier udelukker en endelig konklusion.

Incidensen af kardiovaskulære hændelser var dog ens mellem linagliptin-gruppen og placebogruppen (1,03 % med linagliptin vs 1,35 % med placebo).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med linagliptin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linagliptins farmakokinetik er udførligt undersøgt hos raske frivillige og hos type 2-diabetes patienter. Efter oral administration af en 5 mg dosis til enten raske frivillige eller patienter absorberes linagliptin hurtigt og maksimal plasmakoncentration (median T_{max}) blev opnået 1,5 time efter indtagelsen.

Plasmakoncentrationen af linagliptin aftog tre-fasisk med en lang terminal halveringstid (længere end 100 timer), der overvejende var relateret til linagliptins mættede, tætte binding til DPP-4, uden at bidrage til lægemiddelakkumuleringen. Efter gentagen oral administration af linagliptin 5 mg var den effektive halveringstid for linagliptin ca. 12 timer ved *steady state*. Efter administration af 5 mg linagliptin én gang dagligt opnåedes *steady state*-plasmakoncentrationerne efter tredje dosis. Efter administration af 5 mg doser ved *steady state* var plasma-AUC for linagliptin ca. 33 % højere i forhold til den første dosis. Intra- og intervariationskoefficienter for linagliptins AUC var lave (henholdsvis 12,6 % og 28,5 %). På grund af den koncentrationsafhængige binding af linagliptin til DPP-4 var linagliptins farmakokinetik ikke lineær vurderet på baggrund af total AUC. Linagliptins total-plasma-AUC steg på en ikke dosisproportional måde, mens stigningen i AUC for ubundet linagliptin stort set var proportional. Linagliptins farmakokinetik hos raske frivillige og type 2-diabetes-patienter var generelt ens.

Absorption

Linagliptins absolutte biotilgængelighed var ca. 30 %. Samtidig indtagelse af et måltid med højt fedtindhold og linagliptin forlængede tiden til at opnå C_{max} med 2 timer og sænkede C_{max} med 15 %, men der blev ikke observeret nogen påvirkning af AUC_{0-72h} . Der forventes ingen klinisk relevante virkninger af ændringer i C_{max} og T_{max} , og linagliptin kan indtages med eller uden mad.

Fordeling

Som et resultat af vævsbindingen var det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 5 mg linagliptin hos raske frivillige ca. 1.110 liter, hvilket antyder, at linagliptin har en udtalt vævsfordeling. Plasmaproteinbindingen af linagliptin var koncentrationsafhængig og faldt fra ca. 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved ≥ 30 nmol/l, hvilket afspejler, at bindingen til DPP-4 blev mættet med stigende koncentrationer af linagliptin. Ved høje koncentrationer, hvor DPP-4 er fuldt mættet, var 70-80 % af linagliptin bundet til andre plasmaproteiner end DPP-4, og 30-20 % var ubundet.

Biotransformation

Efter en oral [^{14}C]-linagliptin 10 mg dosis blev ca. 5 % af radioaktiviteten udskilt med urinen. Metabolisering spiller en underordnet rolle i eliminationen af linagliptin. En hovedmetabolit med en relativ eksponering på 13,3 % af linagliptin-dosis ved *steady state* blev påvist. Denne er farmakologisk inaktiv og bidrager derfor ikke til linagliptins hæmmende aktivitet over for plasma-DPP-4.

Udskillelse

Efter administration af en oral dosis [^{14}C]-linagliptin til raske frivillige blev ca. 85 % af den indgivne radioaktivitet udskilt gennem fæces (80 %) eller urin (5 %) inden for 4 dage efter doseringen. Renal clearance ved *steady state* var ca. 70 ml/min.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et åbent flerdosisstudie blev farmakokinetikken af linagliptin (5 mg dosis) undersøgt hos patienter med varierende grader af kronisk nedsat nyrefunktion og sammenlignet med raske frivillige. Studiet omfattede patienter med nedsat nyrefunktion, der ud fra kreatinin-clearance var klassificeret som let (50 til < 80 ml/min.), moderat (30 til < 50 ml/min.) og svær (< 30 ml/min.) samt patienter med terminal nyreinsufficiens (End Stage Renal Disease (ESRD)) i hæmodialyse. Desuden blev patienter med type 2-diabetes og svært nedsat nyrefunktion (< 30 ml/min.) sammenlignet med patienter med type 2-diabetes og normal nyrefunktion. Kreatinin-clearance blev bestemt ud fra 24 timers urinopsamling eller ud fra serumkreatinin under anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen: $CrCl = (140 - \text{alder}) \times \text{vægt}/72 \times \text{serumkreatinin} [\times 0,85 \text{ for kvinder}]$, hvor alder er udtrykt i år, vægt i kg og serumkreatinin i mg/dl. Ved *steady state* var eksponeringen til linagliptin sammenlignelig hos patienter med let nedsat nyrefunktion og raske frivillige. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion sås en moderat øget eksponeringen på ca. 1,7 gange sammenlignet med kontrolgruppen. Eksponeringen hos type 2-diabetes-patienter med svært nedsat nyrefunktion var ca. 1,4 gange højere sammenlignet med type 2-diabetes-patienter med normal nyrefunktion. Estimeret AUC ved *steady state* for linagliptin hos patienter med ESRD var sammenlignelig med patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Linagliptin forventes ikke at blive udskilt i en terapeutisk signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Dosisjustering af linagliptin er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, uanset sværhedsgrad.

Nedsat leverfunktion

Hos ikke-diabetiske patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion (i henhold til Child-Pugh-klassifikationen), var den gennemsnitlige AUC og C_{max} sammenlignelig med raske, matchende frivillige efter indgivelse af gentagne doser af linagliptin 5 mg. Dosisjustering er ikke nødvendig hos diabetespatienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Body Mass Index (BMI)

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af BMI. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data havde BMI ikke nogen klinisk relevant indvirkning på linagliptins farmakokinetik. De kliniske studier før markedsføringstilladelsen er gennemført hos personer med et BMI op til 40 kg/m².

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data, havde køn ikke nogen klinisk relevant indvirkning på linagliptins farmakokinetik.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af alder op til 80 år. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data, havde alder ikke nogen klinisk relevant indflydelse på linagliptins farmakokinetik. Ældre (65 til 80 år, de ældste patienter var 78 år) og yngre havde sammenlignelige plasmakoncentrationer af linagliptin.

Pædiatrisk population

Et pædiatrisk fase 2-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken af 1 mg og 5 mg linagliptin hos børn og unge i alderen ≥ 10 til < 18 år med type 2 diabetes mellitus. Det observerede farmakokinetiske og farmakodynamiske respons var i overensstemmelse med responset hos voksne personer. Linagliptin 5 mg var bedre end 1 mg hvad angår minimumsværdi for DPP-4-hæmning (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) og der blev observeret en numerisk større reduktion hvad angår justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* i HbA1c (-0,63 % vs. -0,48 %, ikke-signifikant). På grund af det begrænsede datasæt skal resultaterne fortolkes med forsigtighed.

Etnisk oprindelse

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af etnisk oprindelse. Baseret på en sammensat analyse af tilgængelige farmakokinetiske data, herunder patienter af kaukasiske, latinamerikanske, afrikanske og

asiatisk oprindelse fandtes, at etnisk oprindelse ikke havde tydelig indvirkning på plasmakoncentrationerne af linagliptin. Desuden fandt man i fase I-studier, at linagliptins farmakokinetiske karakteristika var ens hos japanske, kinesiske og kaukasiske raske frivillige.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Lever, nyrer og mave-tarm-kanalen var de primære målorganer for toksisk påvirkning i mus og rotter ved gentagne doser af linagliptin på mere end 300 gange den humane eksponering.

I rotter blev der set påvirkning af kønsorganerne, thyroidea og lymfoide organer ved en eksponering på mere end 1.500 gange den humane eksponering. Stærke pseudo-allergiske reaktioner blev observeret i hunde ved mellemstore doser og medførte sekundært kardiovaskulære forandringer, som blev anset for at være hunde-specifikke. Lever, nyrer, mave, reproduktive organer, thymus, milt og lymfeknuder var målorganer for toksicitet i cynomolgusaber ved en eksponering på mere end 450 gange den humane eksponering. Ved en eksponering på mere end 100 gange den humane eksponering var irritation af mavesækken det primære fund i disse aber.

Linagliptin og dets vigtigste metabolit viste ikke noget genotoksisk potentiale.

2-årige, orale karcinogenicitetsstudier i rotter og mus viste ikke nogen evidens for karcinogenicitet hos rotter eller hanmus. En signifikant højere incidens af maligne lymfomer udelukkende hos hunmus ved den højeste dosis (> 200 gange human eksponering) betragtes ikke som relevant for mennesker (forklaring: ikke-behandlingsrelateret, men skyldes baggrundsincidens med stor variabilitet). Studierne giver ikke anledning til bekymring for karcinogenicitet hos mennesker.

NOAEL (niveauet uden observeret negativ effekt) for fertilitet, tidlig fosterudvikling og teratogenicitet i rotter blev sat til > 900 gange den humane eksponering. NOAEL for toksicitet i moderdyret, embryo-føtal toksicitet og toksicitet i afkommet hos rotter var 49 gange den humane eksponering. Der blev ikke observeret nogen teratogene virkninger i kaniner ved > 1.000 gange den humane eksponering. Et NOAEL på 78 gange den humane eksponering blev udledt for embryo-føtal toksicitet i kaniner, og NOAEL for toksicitet i moderdyret var 2,1 gange den humane eksponering. Det anses derfor for usandsynligt, at linagliptin påvirker reproduktionen ved terapeutiske doser hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Mannitol
Pregelatineret stivelse (majs)
Majsstivelse
Copovidon
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Talcum
Macrogol (6000)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede alu/alu-enkeltdosisblister i æsker indeholdende 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 og 120 x 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/707/001 (10 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/002 (14 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/003 (28 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/004 (30 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/005 (56 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/006 (60 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/007 (84 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/008 (90 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/009 (98 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/010 (100 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/011 (120 x 1 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. august 2011
Dato for seneste fornyelse: 22. marts 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

01. juni 2017

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på www.medicinpriser.dk