

11. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Linagliptin "Sandoz", tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33464

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Linagliptin "Sandoz"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 5 mg linagliptin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tablet)

Lyserød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet, der måler ca. 8 mm i diameter og er præget med '5' på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

*monoterapi*

* + - når metformin ikke er hensigtsmæssig på grund af intolerans eller kontraindiceret på grund af nedsat nyrefunktion

*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 af linagliptin 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 hos sådanne patienter.

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder.

*Pædiatrisk population*

Virkningen hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år blev ikke klarlagt i et klinisk studie (se pkt. 4.8 og 5.2). Af denne årsag anbefales behandling med linagliptin ikke til børn og unge. Linagliptin er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter i alderen under 10 år.

Administration

Tabletterne kan tages med eller uden mad på et vilkårligt tidspunkt af dagen. En glemt dosis bør tages, så snart patienten bliver opmærksom på dette. Der må ikke tages en dobbeltdosis på samme dag.

**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 som en del af en kombinationsbehandling med lægemidler, der ikke er kendt for at medføre hypoglykæmi (metformin), var den rapporterede hyppighed af hypoglykæmi for linagliptin, sammenlignelig med hyppigheden for de patienter, der fik placebo.

Når linagliptin blev givet i tillæg til et sulfonylurinstof (med metformin som baggrundsbehandling), var forekomsten af hypoglykæmi hyppigere 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. Der er blevet observeret akut pankreatitis hos patienter, der tog linagliptin. I et studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA) med en median observationsperiode på 2,2 år, blev der rapporteret adjudikeret akut pankreatitis hos 0,3 % af patienterne i behandling med linagliptin, og hos 0,1 % af patienterne, der fik placebo. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal linagliptin seponeres; hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med linagliptin ikke påbegyndes igen. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft pankreatitis.

Bulløs pemfigoid

Der er blevet observeret bulløs pemfigoid hos patienter, der tog linagliptin. I CARMELINA-studiet blev bulløs pemfigoid rapporteret hos 0,2 % af patienterne i behandling med linagliptin, og ikke hos nogen af de patienter, der fik placebo. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal linagliptin 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-isozymet 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 interaktioner anses det for usandsynligt, at linagliptin interagerer med andre P-gp-substrater.

*In vivo*-vurdering af interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på linagliptin

De kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på, at risikoen for klinisk relevante interaktioner ved administration sammen med andre lægemidler er lav.

*Rifampicin*

Gentagen samtidig administration af 5 mg linagliptin og rifampicin, en potent induktor af P-glykoprotein og CYP3A4, resulterede i en reduktion af *steady state* AUC og Cmax for linagliptin på henholdvis 39,6 % og 43,8 % og en ca. 30 % lavere DPP-4-hæmning ved minimum. 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 enkelt oral dosis af 5 mg linagliptin og gentagne orale doser af 200 mg ritonavir, en potent hæmmer af P-glykoprotein og CYP3A4, gav en stigning i linagliptins AUC og Cmax på henholdsvis ca. to og tre gange. De ubundne koncentrationer, der normalt er mindre end 1 % ved den terapeutiske dosis for linagliptin, blev forøget 4–5 gange efter samtidig administration med ritanovir. Simulationer af *steady state*-plasmakoncentrationer for 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*

Farmakokinetikken for 5 mg linagliptin ved *steady state* 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 kontraceptiva. Dette giver *in vivo*-evidens for lav tilbøjelighed til lægemiddelinteraktioner med substrater af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein og organisk kationtransporter (OCT).

*Metformin*

Samtidig administration af gentagne daglige doser af 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 hæmmer af OCT-medieret transport.

*Sulfonylurinstoffer*

Samtidig administration af gentagne orale doser af 5 mg linagliptin og en enkelt oral dosis af 1,75 mg glibenclamid (glyburid) resulterede i en klinisk irrelevant reduktion på 14 % af både AUC og Cmax for glibenclamid. Da glibenclamid primært metaboliseres af CYP2C9, understøtter disse data, at linagliptin ikke er en CYP2C9-hæmmer. Der forventes ikke klinisk relevante interaktioner med andre sulfonylurinstoffer (f.eks. glipizid, tolbutamid og glimepirid), der som glibenclamid primært elimineres af CYP2C9.

*Digoxin*

Samtidig administration af gentagne daglige doser af 5 mg linagliptin sammen med gentagne doser af 0,25 mg digoxin havde ingen indvirkning på digoxins farmakokinetik hos raske frivillige.

Linagliptin er derfor ikke en *in vivo*-hæmmer af P-glykoproteinmedieret transport*.*

*Warfarin*

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

*Simvastatin*

Gentagne daglige doser af linagliptin havde hos raske frivillige en minimal indvirkning på *steady state*-farmakokinetikken for simvastatin, et sensitivt CYP3A4-substrat. Efter samtidig administration af en supraterapeutisk dosis af 10 mg linagliptin sammen med 40 mg simvastatin dagligt i 6 dage, var simvastatins plasma-AUC øget med 34 % og plasma-Cmax var øget med 10 %.

*Orale kontraceptiva*

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

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

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

Graviditet

Anvendelse af linagliptin er ikke blevet undersøgt til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør linagliptin undgås under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg 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**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

I en puljet analyse af de placebokontrollerede studier var den overordnede forekomst af bivirkninger hos patienter, der fik placebo, sammenlignelig med den set med linagliptin 5 mg (63,4 % mod 59,1 %).

Andelen af patienter, der seponerede behandlingen som følge af bivirkninger, var højere i placebogruppen end i gruppen, der fik linagliptin 5 mg (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 i intensitet. Pankreatitis blev rapporteret hyppigere hos patienter randomiseret til linagliptin (7 hændelser hos 6 580 linagliptin-behandlede patienter mod 2 hændelser hos 4 383 placebo- behandlede).

Tabel over bivirkninger

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

I de placebokontrollerede studier blev linagliptin givet som:

* monoterapi med kort varighed på op til 4 uger
* monoterapi i ≥ 12 ugers varighed
* tillægsbehandling til metformin
* tillægsbehandling til metformin + sulfonylurinstof
* tillægsbehandling til insulin, med eller uden metformin

Bivirkninger i tabellen nedenfor 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 som tillægsbehandling (se tabel 1).

Bivirkningerne er opdelt efter absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000); meget sjælden (< 1/10 000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger indberettet for patienter, der fik linagliptin 5 mg dagligt som monoterapi eller som tillægsbehandling i kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring.

|  |  |
| --- | --- |
| **Systemorganklasse**  Bivirkning | **Hyppighed af bivirkning** |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |
| Nasofaryngitis | ikke almindelig |
| **Immunsystemet** |  |
| Overfølsomhed  (f.eks. bronkial hyperreaktivitet) | ikke almindelig |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Hypoglykæmi1 | meget almindelig |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |
| Hoste | ikke almindelig |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |
| Pankreatitis | sjælden # |
| Forstoppelse2 | ikke almindelig |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Angioødem\* | sjælden |
| Urticaria\* | sjælden |
| Udslæt\* | ikke almindelig |
| Bulløs pemfigoid | sjælden # |
| **Undersøgelser** |  |
| Forhøjet amylase | ikke almindelig |
| Forhøjet lipase\*\* | almindelig |

\* Baseret på erfaring efter markedsføring

\*\* Baseret på lipase-stigninger på > 3 × den øvre normalgrænse set i kliniske studier

# Baseret på *Linagliptin studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)*, se også nedenfor

1 Bivirkning observeret i kombination med metformin plus sulfonylurinstof

2 Bivirkning observeret i kombination med insulin

Linagliptin studie for kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)

CARMELINA-studiet evaluerede den kardiovaskulære og renale sikkerhed af linagliptin *vs.* placebo hos patienter med type 2-diabetes, og med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese med fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom (se pkt. 5.1). Studiet omfattede 3 494 patienter, der blev behandlet med linagliptin (5 mg), og 3 485 patienter, der fik placebo. Begge behandlinger blev tilføjet til standardbehandling rettet mod regionale standarder for HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer.

Den samlede forekomst af uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der fik linagliptin, svarede til forekomsten hos patienter, der fik placebo. Sikkerhedsdata fra dette studie var i overensstemmelse med den tidligere kendte sikkerhedsprofil ved linagliptin.

I den behandlede population blev der rapporteret svære hypoglykæmiske hændelser (der krævede hjælp) hos 3,0 % af patienterne, der fik linagliptin, og hos 3,1 %, der fik placebo. Blandt patienterne, som brugte sulfonylurinstof ved *baseline*, var forekomsten af svær hypoglykæmi 2,0 % hos patienter, der blev behandlet med linagliptin, og 1,7 % hos patienter, der fik placebo. Blandt patienterne, som brugte insulin ved *baseline*, var forekomsten af svær hypoglykæmi 4,4 % hos patienter, der blev behandlet med linagliptin, og 4,9 % hos patienter, der fik placebo.

I den samlede studieobserveringsperiode blev der rapporteret adjudikeret akut pankreatitis hos 0,3 % af patienterne i behandling med linagliptin, og hos 0,1 % af patienterne, der fik placebo.

I CARMELINA-studiet blev bulløs pemfigoid rapporteret hos 0,2 % af patienterne i behandling med linagliptin, og ikke hos nogen af de patienter, der fik placebo.

Pædiatrisk population

I kliniske studier med pædiatriske patienter med type 2-diabetes mellitus i alderen 10 til 17 år var sikkerhedsprofilen for linagliptin overordnet tilsvarende den, der blev observeret hos den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.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-tarm-kanalen, udføre klinisk monitorering og om nødvendigt igangsætte kliniske foranstaltninger.

**4.10 Udlevering**

B

**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 insulintropt polypeptid). Disse hormoner nedbrydes hurtigt af enzymet DPP-4. Begge inkretinhormoner er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostasen. Inkretiner secerneres i et lavt basisniveau i løbet af dagen, og niveauerne stiger umiddelbart efter et måltid. GLP-1 og GIP øger øge biosyntesen af insulin og secernering fra bugspytkirtlens betaceller, når blodglucoseniveauet er normalt og forhøjet. Desuden sænker GLP-1 også glucagonsecerneringen 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 secerneringen af insulin og sænker glucagonsecerneringen, 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 virkning og sikkerhed er der gennemført 8 randomiserede, kontrollerede fase III-studier med 5239 type 2-diabetespatienter, hvoraf 3319 blev behandlet med linagliptin. I disse studier var 929 patienter i alderen 65 år og derover i behandling med linagliptin. Desuden blev 1238 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 glykosyleret hæmoglobin A1c (HbA1c) var sammenlignelig på tværs af forskellige undergrupper, herunder køn, alder, nedsat nyrefunktion og body mass index (BMI). Højere *baseline*-HbA1c var forbundet med en større reduktion i HbA1c. Der var en signifikant forskel i reduktionen i HbA1c mellem asiatiske patienter (0,8 %) og hvide patienter (0,5 %) i de puljede studier.

*Linagliptin som monoterapi til patienter, hvor metforminbehandling er uegnet*

I et 24-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin, som monoterapi, undersøgt. Behandling med linagliptin 5 mg én gang dagligt medførte en signifikant forbedring i HbA1c (ændring på -0,69 % sammenlignet med placebo) hos patienter med et *baseline*- HbA1c på ca. 8 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma- glucose (FPG) og 2-timers postprandial glucose (PPG) sammenlignet med placebo. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten for placebo.

I et 18-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie blev virkning 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 forbedring i HbA1c, (ændring på -0,57 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA1c på 8,09 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikante forbedringer i faste-plasma-glucose (FPG) sammenlignet med placebo. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten for placebo.

*Linagliptin som tillæg til metforminbehandling*

I et 24-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin i kombination med metformin undersøgt. Linagliptin medførte signifikant forbedring i HbA1c, (ændring på -0,64 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA1c på 8 %.

Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) og 2- timers postprandial glucose (PPG) sammenlignet med placebo. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten for placebo.

*Linagliptin som tillæg til en kombinationsbehandling med metformin og et sulfonylurinstof*

I et 24-ugers placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin 5 mg undersøgt hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt behandlet med en kombination af metformin og et sulfonylurinstof. Linagliptin medførte signifikante forbedringer i HbA1c, (ændring på -0,62 % *vs.* placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA1c på 8,14 %. Linagliptin viste desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) og 2-timers postprandial glucose (PPG) sammenlignet med placebo.

*Linagliptin som tillæg til insulinbehandling*

I et 24-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin 5 mg i tillægtil insulin alene eller i kombination med metformin og/eller pioglitazon, undersøgt. Linagliptin medførte signifikant forbedring i HbA1c, (ændring på -0,65 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt HbA1c ved *baseline* på 8,3 %. Linagliptin medførte desuden signifikant forbedring i faste-plasma-glucose (FPG), og en større andel af patienterne nåede det terapeutiske mål på HbA1c < 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 forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten for placebo (22,2 % linagliptin; 21,2 % placebo).

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

I et studie hvor virkning og sikkerhed blev sammenlignet ved tillæg af enten linagliptin 5 mg og eller glimepirid (gennemsnitlig dosis 3 mg) hos patienter uden tilstrækkelig glykæmisk kontrol i metformin monoterapi, var de gennemsnitlige reduktioner i HbA1c -0,16 % med linagliptin (gennemsnitlig *baseline* HbA1c på 7,69 %) og -0,36 % med glimepirid (gennemsnitlig *baseline* HbA1c på 7,69 %) med en gennemsnitlig behandlingsforskel på 0,20 % (97,5 % CI: 0,09; 0,299). Forekomsten af hypoglykæmi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lavere end i glimepiridgruppen (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 stabil baggrundsbehandling) og 40 ugers placebokontrolleret forlængelse (justerbar baggrundsbehandling)*

I et dobbeltblindet 12-ugers placebokontrolleret studie blev linagliptins virkning og sikkerhed undersøgt hos type 2-diabetespatienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis samtidige baggrundsbehandling forblev stabil. 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 opfølgningsperiode på 40 uger var dosisjustering af den antidiabetiske baggrundsbehandling tilladt.

Linagliptin medførte signifikant forbedring i HbA1c (-0,59 % ændring sammenlignet med placebo efter 12 uger) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA1c på 8,2 %. Den observerede forskel i HbA1c i forhold til placebo var -0,72 % efter 52 uger.

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

*Linagliptin som tillægsbehandling hos ældre (≥ 70 år) med type 2*-*diabetes*

I et dobbeltblindet 24-ugers studie blev virkning og sikkerhed 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 forbedring i HbA1c, (ændring på -0,64 % sammenlignet med placebo efter 24 uger) i forhold til et gennemsnitligt HbA1c ved *baseline* på 7,8 %. Linagliptin viste desuden signifikant forbedring i faste-plasma-glucose (FPG) sammenlignet med placebo. Der var ingen signifikant forskel i kropsvægt mellem grupperne.

*Linagliptin studie for kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)*

CARMELINA var et randomiseret studie hos 6 979 patienter med type 2-diabetes med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese af fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom, som blev behandlet med linagliptin 5 mg (3 494) eller placebo (3 485), tilføjet til deres standardbehandling rettet mod regionale standarder for HbA1c, kardiovaskulære risikofaktorer og nyresygdom.

Studiepopulationen omfattede 1 211 (17,4 %) patienter ≥ 75 år, og 4 348 (62,3 %) patienter med nedsat nyrefunktion. Ca. 19 % af populationen havde eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m2, 28 % af populationen havde eGFR ≥ 30 til < 45 ml/min/1,73 m2, og 15 % havde eGFR < 30 ml/min/1,73 m2. Den gennemsnitlige HbA1c ved *baseline* var 8,0 %.

Studiet blev designet til at vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunkt, som var en sammensætning af den første forekomst af kardiovaskulær død eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødelig apopleksi (3P-MACE). Det renale sammensatte endepunkt blev defineret som nyredød eller vedvarende nyresygdom i slutstadiet eller en vedvarende reduktion på 40 % eller mere i eGFR.

Efter en median opfølgning på 2,2 år øgede linagliptin, når det blev tilføjet til standardbehandling, ikke risikoen for større uønskede kardiovaskulære hændelser eller renale endepunktshændelser. Der var ingen øget risiko for indlæggelse for hjertesvigt, hvilket var et ekstra adjudikeret endepunkt, som blev observeret, sammenlignet med standardbehandling uden linagliptin hos patienter med type 2- diabetes (se tabel 2).

Tabel 2 Kardiovaskulære og renale endepunkter pr. behandlingsgruppe i CARMELINA-studiet

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Linagliptin 5 mg** | | **Placebo** | | ***Hazard* Ratio** |
| Antal personer  (%) | Forekomst pr.  1 000 PY\* | Antal personer  (%) | Forekomst pr.  1 000 PY\* | (95 % CI) |
| Antal patienter | 3 494 |  | 3 485 |  |  |
| Primært sammensat kardiovaskulært endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt MI, ikke-dødelig  apopleksi) | 434  (12,4) | 57,7 | 420  (12,1) | 56,3 | 1,02 (0,89;  1,17)\*\* |
| Sekundært sammensat renalt endepunkt (nyredød, ESRD, 40 %  vedvarende reduktion i eGFR) | 327 (9,4) | 48,9 | 306 (8,8) | 46,6 | 1,04 (0,89; 1,22) |
| Mortalitet uanset  årsag | 367  (10,5) | 46,9 | 373  (10,7) | 48,0 | 0,98 (0,84; 1,13) |
| Kardiovaskulær død | 255 (7,3) | 32,6 | 264 (7,6) | 34 | 0,96 (0,81; 1,14) |
| Indlæggelse for  hjertesvigt | 209 (6,0) | 27,7 | 226 (6,5) | 30,4 | 0,90 (0,74; 1,08) |

\* PY = patientår

\*\* Test for non-inferioritet for at vise, at den øvre grænse af det 95 % CI for *hazard* ratio er under 1,3

I analyser for progression af albuminuri (ændring fra normoalbuminuri til mikro- eller makroalbuminuri eller fra mikroalbuminuri til makroalbuminuri) var den estimerede *hazard* ratio 0,86 (95 % CI: 0,78; 0,95) for linagliptin *vs.* placebo.

*Linagliptin studie for kardiovaskulær sikkerhed (CAROLINA)*

CAROLINA var et randomiseret studie hos 6 033 patienter med tidlig type 2-diabetes med en øget kardiovaskulær risiko eller fastlagte komplikationer, som blev behandlet med linagliptin 5 mg (3 023) eller glimepirid 1-4 mg (3 010), tilføjet til deres standardbehandling (herunder baggrundsbehandling med metformin hos 83 % af patienter) rettet mod regionale standarder for HbA1c og kardiovaskulære risikofaktorer. Gennemsnitsalderen for studiepopulationen var 64 år og omfattede 2 030 (34 %) patienter ≥ 70 år. Studiepopulationen omfattede 2 089 (35 %) patienter med kardiovaskulær sygdom og 1 130 (19 %) patienter med nedsat nyrefunktion med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m2 ved *baseline*. Den gennemsnitlige HbA1c ved *baseline* var 7,15 %.

Studiet blev designet til at vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunkt, som var en sammensætning af den første forekomst af kardiovaskulær død eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødelig apopleksi (3P-MACE).

Efter en median opfølgning på 6,25 år øgede linagliptin ikke risikoen for større kardiovaskulære hændelser (se tabel 3), sammenlignet med glimepirid. Resultaterne var konsistente for patienter behandlet med eller uden metformin.

Tabel 3 Større kardiovaskulære bivirkninger (MACE) og død pr. behandlingsgruppe i CAROLINA-studiet

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Linagliptin 5 mg** | | **Glimepirid (1-4 mg)** | | ***Hazard* Ratio** |
| Antal  personer (%) | Forekomst pr.  1 000 PY\* | Antal  personer (%) | Forekomst pr.  1 000 PY\* | (95 % CI) |
| Antal patienter | 3 023 | | 3 010 | |  |
| Primært sammensat kardiovaskulært (kardiovaskulær død, ikke dødeligt MI,  ikke-dødelig apopleksi) | 356  (11,8) | 20,7 | 362  (12,0) | 21,2 | 0,98 (0,84;  1,14)\*\* |
| Mortalitet uanset  årsag | 308  (10,2) | 16,8 | 336  (11,2) | 18,4 | 0,91 (0,78; 1,06) |
| Kardiovaskulær død | 169 (5,6) | 9,2 | 168 (5,6) | 9,2 | 1,00 (0,81; 1,24) |
| Indlæggelse for hjertesvigt | 112 (3,7) | 6,4 | 92 (3,1) | 5,3 | 1,21 (0,92; 1,59) |

\* PY = patientår

\*\* Test for non-inferioritet for at vise, at den øvre grænse af det 95 % CI for *hazard* ratio er under 1,3

I hele behandlingsperioden (mediantid i behandling 5,9 år) var hyppigheden af patienter med moderat eller svær hypoglykæmi 6,5 % for linagliptin versus 30,9 % for glimepirid. Der opstod svær hypoglykæmi hos 0,3 % af patienter på linagliptin versus 2,2 % på glimepirid.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

Plasmakoncentrationen af linagliptin aftager tre-fasisk med en lang terminal halveringstid (terminal halveringstid for linagliptin på mere end 100 timer), som overvejende er relateret til linagliptins mættede, tætte binding til DPP-4, uden at bidrage til akkumulation af det aktive stof. Efter oral administration af gentagne doser linagliptin 5 mg er den effektive halveringstid for akkumulering af linagliptin ca. 12 timer. Efter administration af 5 mg linagliptin én gang dagligt opnåedes *steady state*- plasmakoncentrationerne ved 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 eksponering. Linagliptins total-plasma-AUC steg mindre end dosisproportionalt, mens stigningen i AUC for ubundet linagliptin stort set var dosisproportional.

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 Cmax med 2 timer og sænkede Cmax med 15 %, men der blev ikke observeret nogen påvirkning af AUC0-72t. Der forventes ingen klinisk relevante virkninger af ændringer i Cmax og Tmax, og linagliptin kan derfor indtages med eller uden mad.

Fordeling

På grund af vævsbinding var det gennemsnitlige tilsyneladende 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 i plasma.

Biotransformation

Efter en oral [14C]-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.

Elimination

Efter administration af en oral dosis [14C]-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 nedsat nyrefunktion (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 - alder) × vægt/72 × serumkreatinin [× 0,85 for kvinder], hvor alder er udtrykt i år, vægt i kg og serumkreatinin i mg/dl. Ved *steady state* var linagliptin-eksponeringen 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 indikerede en eksponering, der svarede til eksponeringen hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Linagliptin forventes desuden ikke at blive udskilt i en terapeutisk signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Dosisjustering af linagliptin er derfor 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 Cmax sammenlignelig med raske, matchende kontrolpersoner efter administration 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, den ældste patient var 78 år) og yngre havde sammenlignelige plasmakoncentrationer af linagliptin.

*Pædiatrisk population*

Et pædiatrisk fase II-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.

Et pædiatrisk fase III-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken (ændring i HbA1c fra *baseline*) af 5 mg linagliptin hos børn og unge i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus. Det observerede forhold mellem eksponering og respons var generelt sammenlignelig mellem pædiatriske og voksne patienter, dog med en mindre lægemiddeleffekt estimeret hos børn. Oral administration af linagliptin resulterede i eksponering inden for intervallet, der blev observeret hos voksne patienter. De observerede, geometriske gennemsnitlige minimumskoncentrationer og geometriske, gennemsnitlige koncentrationer 1,5 time efter administration (hvilket udgør en koncentration omkring tmax) ved *steady state* var henholdsvis 4,30 nmol/l og 12,6 nmol/l. Tilsvarende plasmakoncentrationer hos voksne patienter var 6,04 nmol/l og 15,1 nmol/l.

*Etnisk oprindelse*

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af etnisk oprindelse. Baseret på en sammensat analyse af tilgængelige farmakokinetiske data, herunder patienter af kaukasisk, latinamerikansk, afrikansk 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 sammenlignelig hos japanske, kinesiske og kaukasiske raske frivillige.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Hos 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 maven det primære fund i disse aber.

Linagliptin og dets hovedmetabolit viste ikke noget genotoksisk potentiale.

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

NOAEL (*no observed adverse effect level*) 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 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mannitol (E421)

Crospovidon (E1202)

Hypromellose (E464)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Titandioxid (E171)

Talcum (E553b)

Macrogol (E1521)

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Alu-OPA/Alu/PVC blisterpakning

Pakningsstørrelser: 10, 14, 28, 30, 60, 90, 100 og 120 filmovertrukne tabletter.

Alu-OPA/Alu/PVC perforeret enkeltdosisblister

Pakningsstørrelser: 10×1, 14×1, 28×1, 30×1, 60×1, 90×1, 100×1 og 120×1 filmovertrukne tabletter.

HDPE-beholder med børnesikret låg af polypropylen (PP) og tørremiddelpose med silicagel

Pakningsstørrelser: 120 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69579

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. november 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-