

 6. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Meglithan, filmovertrukne tabletter**

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

33578

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Meglithan

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Meglithan 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Meglithan 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet)

Meglithan 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

Lysorange, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, uden print på begge sider, på cirka 19.2 mm × 9.4 mm.

Meglithan 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

Lyserøde, ovale, bikonvekse, filmovertrukne tabletter, uden print på begge sider, på cirka 20.4 mm × 9.7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

* hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene
* i kombination med andre antidiabetika, herunder insulin, hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin og disse lægemidler
* hos patienter, der allerede er i behandling med en kombination af linagliptin og metformin som særskilte tabletter.

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige oplysninger om forskellige kombinationer).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne med normal nyrefunktion (GFR ≥ 90 mL/min)*

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med Meglithan bør tilpasses individuelt på basis af patientens aktuelle regime, virkning og tolerabilitet, uden at overskride den maksimalte anbefalede daglige dosis på 5 mg linagliptin plus 2 000 mg metformin­hydrochlorid.

*Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på maksimal, tolereret dosis af metformin som monoterapi*

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene, bør den normale startdosis for Meglithan være 2,5 mg linagliptin 2 gange dagligt (5 mg i alt pr. dag) plus den dosis metformin, som allerede tages.

*Patienter, der skifter fra samtidig administration af linagliptin og metformin*

Hos patienter, der skifter fra samtidig administration af linagliptin og metformin, bør Meglithan initieres med den dosis af linagliptin og metformin, der allerede tages.

*Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dobbel kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og et sulfonylurinstof*

Meglithan bør doseres således, at der tages linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt (5 mg i alt pr. dag) og en metformindosis, der svarer til den dosis, der allerede tages. Når linagliptin plus metforminhydrochlorid anvendes i kombination med et sulfonylurinstof, kan en lavere dosis af sulfonylurinstof være nødvendig for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

*Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med insulin og maksimal, tolereret metformindosis*

Meglithan bør doseres således, at der tages linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt (5 mg i alt pr. dag) og en metformindosis, der svarer til den dosis, der allerede tages. Når linagliptin plus metforminhydrochlorid anvendes i kombination med insulin, kan en lavere insulindosis være nødvendig for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

For at kunne opnå forskellige doser af metformin findes Meglithan i styrkerne 2,5 mg linagliptin plus 850 mg metforminhydrochlorid og 2,5 mg linagliptin plus 1 000 mg metforminhydrochlorid.

Særlige populationer

*Ældre*

Da metformin udskilles renalt, skal Meglithan anvendes med forsigtighed ved stigende alder. Nyrefunktionen skal monitoreres med henblik på at hindre metforminassocieret laktatacidose, specielt hos ældre (se pkt. 4.3 og 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

GFR skal bestemmes, inden opstart af behandling med metforminholdige lægemidler og derefter mindst én gang årligt. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nedsat nyrefunktion og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Faktorer, som kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 mL/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Meglithan, bør enkeltkomponenterne anvendes individuelt i stedet for i fastdosis-kombinationen.

Tabel 1: Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| GFR mL/min | Metformin | Linagliptin |
| 60-89 | Den maksimale daglige dosis er 3 000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen. | Dosisjustering ikke nødvendig |
| 45-59 | Den maksimale daglige dosis er 2 000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis. | Dosisjustering ikke nødvendig |
| 30-44 | Den maksimale daglige dosis er 1 000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis. | Dosisjustering ikke nødvendig |
| < 30 | Metformin er kontraindiceret. | Dosisjustering ikke nødvendig |

*Nedsat leverfunktion*

På grund af det aktive stof metformin anbefales Meglithan ikke til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Der mangler klinisk erfaring med brug af Meglithan til patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Et klinisk studie klarlagde ikke virkningen hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Derfor bør børn og unge ikke behandles med linagliptin. Linagliptin er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter under 10 år.

Administration

Meglithan bør tages 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid for at reducere de gastrointestinale bivirkninger, som metformin er forbundet med.

Alle patienter bør fortsætte på diæt med en jævn fordeling af kulhydrater hen over dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte på lavenergi-diæt.

En glemt dosis bør tages, så snart patienten bliver opmærksom på dette. Dog må der ikke tages en dobbeltdosis på samme tid. I sådanne tilfælde skal den glemte dosis springes over.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
* Diabetisk prækoma
* Svært nedsat nyrefunktion (GFR < 30 mL/min)
* Akutte tilstande med risiko for ændring i nyrefunktionen såsom dehydrering, alvorlig infektion eller shock
* Sygdom, der kan give vævshypoxi (især akut sygdom eller forværring af kronisk sygdom), såsom dekompenseret hjertesvigt, respirationssvigt, nyligt myokardieinfarkt eller shock
* Nedsat leverfunktion, akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Meglithan bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes.

Hypoglykæmi

Når linagliptin blev givet i tillæg til et sulfonylurinstof med metformin som baggrundsbehandling, var forekomsten af hypoglykæmi hyppigere sammenlignet med placebo.

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

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

Hypoglykæmi er ikke identificeret som en bivirkning for linagliptin, metformin eller linagliptin plus metformin. I kliniske studier var forekomsten af hypoglykæmi sammenlignelig lav hos patienter, der tog linagliptin i kombination med metformin eller metformin alene.

Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Ved tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og det anbefales, at kontakte en sundhedsperson.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, nedsat leverfunktion, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/L) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 mL/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

Hjertefunktion

Patienter med hjerteinsufficiens har større risiko for hypoxi og nedsat nyrefunktion. Meglithan kan gives til patienter med stabil kronisk hjerteinsufficiens, forudsat at hjerte- og nyrefunktionen monitoreres regelmæssigt. Meglithan er kontraindiceret hos patienter med akut og ustabil hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3).

Kirurgi

Metformin skal seponeres på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil.

Ældre

Forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter på 80 år og derover (se pkt. 4.2).

Ændring i klinisk status hos patienter med tidligere velkontrolleret type 2-diabetes

Da Meglithan indeholder metformin, skal en patient med type 2-diabetes, der tidligere har været velkontrolleret med Meglithan, men som udvikler unormale laboratorieværdier eller klinisk sygdom (især uklar og dårligt defineret sygdom), straks vurderes for tegn på ketoacidose eller laktatacidose. Vurderingen skal inkludere bestemmelse af serumelektrolytter og ketoner, blodglucose og, hvis indiceret, pH i blod, laktat, pyruvat og metformin. Hvis acidose i en af formerne forekommer, skal Meglithan seponeres omgående og andre hensigtsmæssige og korrigerende tiltag påbegyndes.

Akut pankreatitis

Brug 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 Meglithan seponeres; hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med Meglithan 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 Meglithan seponeres.

B12-vitamin

Metformin kan reducere B12-vitaminniveauerne. Risikoen for lave B12-vitaminniveauer øges med tiltagende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der er kendt for at forårsage B12-vitaminmangel. Ved mistanke om B12-vitaminmangel (såsom anæmi eller neuropati) skal B12-vitaminniveauer i serum monitoreres. Periodisk monitorering af B12-vitamin kan være nødvendigt hos patienter med risikofaktorer for B12-vitaminmangel. Behandlingen med metformin bør fortsættes, så længe den tolereres og ikke er kontraindiceret, og der bør gives relevant korrigerende behandling for B12-vitaminmangel i overensstemmelse med de gældende kliniske retningslinjer.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier, men sådanne studier er dog udført med de enkelte aktive stoffer, dvs. linagliptin og metformin. Gentagen samtidig administration af linagliptin og metformin medførte ingen farmakokinetisk ændring af betydning af enten linagliptin eller metformin hos raske frivillige eller hos patienter.

Linagliptin

*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 af 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.

Metformin:

Samtidig administration af gentagen 850 mg metforminhydrochlorid 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).

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 ritonavir. 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.

Rifampicin:

Gentagen samtidig administration af 5 mg linagliptin og rifampicin, en potent inducer af P- glykoprotein- og CYP3A4, resulterede i en reduktion af steady state-AUC og -Cmax for linagliptin på henholdsvis 39,6 % og 43,8 % og en ca. 30 % lavere DPP-4-hæmning ved trough (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.

*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 interaktioner med substrater af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein og organisk kationisk transport (OCT).

Metformin:

Samtidig administration af gentagne daglige doser af 10 mg linagliptin sammen med 850 mg metforminhydrochlorid, 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 ikke relevant 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 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.

Metformin

*Kombinationsbehandling, hvor forholdsregler skal iagttages*

Glukokortikoider (givet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en intrinsisk hyperglykæmisk virkning. Patienten bør informeres herom, og der bør foretages hyppigere monitorering af blodglucose, især ved start af behandling med sådanne lægemidler. Om nødvendigt bør dosis af det antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktatacidose, f.eks. NSAID, inklusiv selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater sammen med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

Organiske kationtransportere (OCT)

Metformin er et substrat af begge transportere, OCT1 og OCT2. Samtidig administration af metformin og

* hæmmere af OCT1 (f.eks. verapamil) kan nedsætte virkningen af metformin
* induktorer af OCT1 (f.eks. rifampicin) kan øge absorptionen i mave-tarm-kanalen og virkningen af metformin
* hæmmere af OCT2 (f.eks. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan reducere metformins elimination i nyrerne og dermed medføre en stigning i plasmakoncentrationen af metformin
* hæmmere af både OCT1 og OCT2 (f.eks. crizotinib, olaparib) kan ændre virkningen af metformin og dens elimination i nyrerne.

Der bør derfor udvises forsigtighed, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, når disse lægemidler administreres samtidigt med metformin, da plasmakoncentrationen af metformin kan stige. Hvis det er nødvendigt, kan en dosisjustering af metformin overvejes, da hæmmere/induktorer af OCT kan ændre virkningen af metformin.

*Samtidig brug frarådes*

*Alkohol*

Alkoholforgiftning er forbundet med en øget risiko for laktatacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller nedsat leverfunktion.

*Iodholdige kontrastmidler*

Behandling med Meglithan skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Fertilitet

Linagliptin og metformin virkning på human fertilitet er ikke blevet undersøgt. Der blev ikke observeret bivirkninger fra linagliptin på fertiliteten hos han- og hunrotter (se punkt 5.3).

Graviditet

Anvendelse af linagliptin er ikke blevet undersøgt hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Begrænsede data antyder, at anvendelse af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg med metformin indikerer ikke skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Non-kliniske reproduktionsstudier indikerede ikke forekomst af en additiv teratogen virkning, der kan tilskrives samtidig administration af linagliptin og metformin.

Meglithan bør ikke anvendes under graviditeten. Hvis patienten planlægger graviditet, eller hvis graviditet opstår, bør Meglithan seponeres og hurtigst muligt erstattes af insulin for at reducere risikoen for føtale misdannelser, der er forbundet med abnorme blodglucoseniveauer.

Amning

Dyreforsøg har vist udskillelse af både metformin og linagliptin i mælk hos diegivende rotter. Metformin udskilles i små mængder i human mælk. Det er ukendt, om linagliptin udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Meglithan 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.

Meglithan påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør imidlertid advares om risikoen for hypoglykæmi, når Meglithan anvendes i kombination med andre antidiabetiske lægemidler, der er kendt for at forårsage hypoglykæmi (f.eks. sulfonylurinstoffer).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt (eller det bioækvivalente 5 mg én gang dagligt) i kombination med metformin er blevet undersøgt hos mere end 6 800 patienter med type 2-diabetes mellitus. I placebokontrollerede studier blev mere end 1 800 patienter behandlet med den terapeutiske dosis på enten 2,5 mg linagliptin 2 gange dagligt (eller det bioækvivalente 5 mg linagliptin én gang dagligt) i kombination med metformin i ≥ 12/24 uger.

I en puljet analyse af de syv placebokontrollerede studier var den overordnede forekomst af bivirkninger hos patienter, der fik placebo og metformin, sammenlignelig med den set med linagliptin 2,5 mg og metformin (54,3 % og 49,0 %). Andelen af patienter, der seponerede behandlingen som følge af bivirkninger i placebo og metformingruppen, var sammenlignelig med andelen i linagliptin og metformingruppen (henholdsvis 3,8 % og 2,9 %).

Den hyppigst rapporterede bivirkning for linagliptin plus metformin var diarré (1,6 %) med en sammenlignelig hyppighed for metformin plus placebo (2,4 %).

Hypoglykæmi kan forekomme, når Meglithan administreres sammen med sulfonylurinstof (≥ 1 tilfælde ud af 10 personer).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i alle kliniske studier med linagliptin+metformin i kombination eller ved brug af monokomponenterne (linagliptin eller metformin) i kliniske studier eller fra erfaringer efter markedsføring er anført nedenfor inddelt i systemorganklasser. Bivirkninger tidligere rapporteret med et af de individuelle aktive stoffer kan være mulige bivirkninger ved linagliptin og metformin, selvom de ikke blev observeret i kliniske studier med dette lægemiddel.

Bivirkningerne er opdelt efter systemorganklasse og 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 2: Bivirkninger indberettet for patienter, der fik linagliptin+metformin alene (som monokomponenter eller i kombination) eller som tillæg til andre antidiabetiske behandlinger 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 |
| Laktatacidose§ | meget sjælden |
| B12-vitaminreduktion/-mangel§, † | almindelig |
| **Nervesystemet** |  |
| Smagsforstyrrelser§ | almindelig |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  |
| Hoste | ikke almindelig |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |
| Nedsat appetit | ikke almindelig |
| Diarré | almindelig |
| Kvalme | almindelig |
| Pankreatitis | sjælden# |
| Opkastning | ikke almindelig |
| Forstoppelse2 | ikke almindelig |
| Abdominalsmerter§ | meget almindelig |
| **Lever og galdeveje** |  |
| Leverfunktionsforstyrrelse2 | ikke almindelig |
| Hepatitis§ | meget sjælden |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Angioødem | sjælden |
| Urticaria | sjælden |
| Erytem§ | meget sjælden |
| Udslæt | ikke almindelig |
| Pruritus | ikke almindelig |
| Bulløs pemfigoid | sjælden# |
| **Undersøgelser** |  |
| Forhøjet amylase | ikke almindelig |
| Forhøjet lipase\* | almindelig |

\* 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

§ Identificerede bivirkninger ved metformin monoterapi. Se produktresuméet for metformin for yderligere oplysninger

† Se pkt. 4.4

1 Bivirkning observeret ved kombination af linagliptin og metformin og sulfonylurinstof

2 Bivirkning observeret ved kombination af linagliptin og metformin og insulin

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Hypoglykæmi*

I et studie blev linagliptin givet i tillæg til metformin plus sulfonylurinstof. Når linagliptin og metformin blev givet i kombination med et sulfonylurinstof, var hypoglykæmi den hyppigst rapporterede bivirkning (linagliptin plus metformin plus sulfonylurinstof 23,9 %, placebo plus metformin plus sulfonylurinstof 16,0 %).

Når linagliptin og metformin blev givet i kombination med insulin, var hypoglykæmi den hyppigst rapporterede bivirkning, men forekom med lignende hyppighed, når placebo og metformin blev kombineret med insulin (linagliptin plus metformin plus insulin 29,5 %, placebo plus metformin plus insulin 30,9 %) med lav hyppighed for alvorlige hændelser (der kræver hjælp) (1,5 % og 0,9 %).

*Andre bivirkninger*

Gastrointestinale gener såsom kvalme, opkastning, diarré og nedsat appetit og abdominalsmerter forekommer hyppigst i begyndelsen af behandling med Meglithan eller metforminhydrochlorid og er i de fleste tilfælde forbigående. For at undgå disse anbefales det, at Meglithan tages under eller efter måltider. Langsom dosisøgning af metforminhydrochlorid kan også forbedre den gastrointestinale tolerabilitet.

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 hos pædiatriske patienter med type 2-diabetes mellitus i alderen 10 til 17 år svarede sikkerhedsprofilen for linagliptin samlet set til 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](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Linagliptin

I kontrollerede kliniske studier hos raske frivillige var enkeltdoser på op til 600 mg linagliptin (svarende til 120 gange den anbefalede dosis) ikke forbundet med en dosisafhængig øgning af bivirkninger. Der er ingen erfaring med doser over 600 mg hos mennesker.

Metformin

Der er ikke set hypoglykæmi ved metforminhydrochlorid i doser på op til 85 g, selvom der er forekommet laktatacidose i sådanne tilfælde. En stor overdosering af metformin­hydrochlorid eller samtidige risici kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en akut medicinsk tilstand og kræver behandling på hospital. Den mest effektive metode til fjernelse af laktat og metforminhydrochlorid er hæmodialyse.

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, at igangsætte kliniske foranstaltninger.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD11

Meglithan er en kombination af to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: linagliptin, en dipeptidylpeptidase-4-hæmmer (DPP-4), og metforminhydrochlorid, der tilhører biguanidklassen.

*Linagliptin*

*Virkningsmekanisme*

Linagliptin hæmmer enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4), et enzym, der er involveret i inaktiveringen af inkretinhormonerne GLP-1 og GIP (glucagonlignende peptid 1, glucoseafhængigt insulinotropt 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 biosyntesen af insulin og secernering fra bugspytkirtlens betaceller, når blodglucosekoncentrationen er normal eller 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.

*Metformin*

*Virkningsmekanisme*

Metforminhydrochlorid er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, som nedsætter både basal og postprandial plasmaglucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metforminhydrochlorid kan virke via tre mekanismer:

1. reduktion af hepatisk glucoseproduktion gennem hæmning af glukoneogenese og glycogenolyse
2. i musklerne, ved øgning af insulinfølsomheden, ved forbedring af den perifere glucoseoptagelse og udnyttelse af glucose
3. og forsinkelse af den intestinale glucoseabsorption.

Metforminhydrochlorid stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glycogensyntase. Metforminhydrochlorid øger transportkapaciteten for alle typer af membranglucosetransportører (GLUT’er), der kendes til dato.

Hos mennesker har metforminhydrochlorid en gunstig indvirkning på lipidmetabolismen, uafhængigt af dets indvirkning på glykæmi. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske studier: Metforminhydrochlorid reducerer totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyceridniveauerne.

*Klinisk virkning og sikkerhed*

*Linagliptin som tillæg til metforminbehandling*

I et 24-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin i kombination med metformin undersøgt hos patienter i metformin-monoterapi med utilstrækkelig glykæmisk kontrol. Linagliptin som tillæg til metformin 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) på -21,1 mg/dl og 2-timers post-prandialt-glucose (PPG) på -67,1 mg/dl sammenlignet med placebo. Desuden medførte linagliptin, at en større del af patienterne opnåede en mål-HbA1c på < 7,0 % (28,3 % på linagliptin vs 11,4 % på placebo). Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin svarede til forekomsten ved placebo. Kropsvægten varierede ikke signifikant grupperne imellem.

I et 24-ugers placebokontrolleret, faktorielt studie af initialbehandling gav linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt i kombination med metformin (500 mg eller 1 000 mg 2 gange dagligt) en signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med begge former for monoterapi, jf. tabel 3 (gennemsnitligt baseline-HbA1c 8,65 %).

Tabel 3: Glykæmiske parametre ved afsluttende besøg (24-ugers studie) for linagliptin og metformin, alene og i kombination, hos patienter, der har type 2-diabetes mellitus og er utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og motion.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo** | **Linagliptin 5 mg én gang dagligt1** | **Metformin HCl 500 mg to gange dagligt** | **Linagliptin 2,5 mg to gange dagligt1 + metformin HCl 500 mg to gange dagligt** | **Metformin HCl****1 000 mg to gange dagligt** | **Linaglipti n 2,5 mg to gange dagligt1 + metformin HCl****1 000 mg to gange dagligt** |
| **HbA1c (%)** |  |  |  |  |  |  |
| Antal patienter | n = 65 | n = 135 | n = 141 | n = 137 | n = 138 | n = 140 |
| *Baseline*(gennemsnit) | 8,7 | 8,7 | 8,7 | 8,7 | 8,5 | 8,7 |
| Ændring i forholdtil *baseline* (justeret gennemsnit) | 0,1 | -0,5 | -0,6 | -1,2 | -1,1 | -1,6 |
| Afvigelse fra placebo (justeret gennemsnit) (95 %CI) | -- | -0,6(-0,9, -0,3) | -0,8(-1,0, -0,5) | -1,3(-1,6, -1,1) | -1,2(-1,5, -0,9) | -1,7(-2,0, -1,4) |
| Patienter (n, %), der opnåede HbA1c< 7 % | 7 (10,8) | 14 (10,4) | 27 (19,1) | 42 (30,7) | 43 (31,2) | 76 (54,3) |
| Patienter (%), der modtog akutbehandling | 29,2 | 11,1 | 13,5 | 7,3 | 8,0 | 4,3 |
| **FPG (mg/dl)** |  |  |  |  |  |  |
| Antal patienter | n = 61 | n = 134 | n = 136 | n = 135 | n = 132 | n = 136 |
| *Baseline*(gennemsnit) | 203 | 195 | 191 | 199 | 191 | 196 |
| Ændring i forholdtil *baseline* (justeret gennemsnit) | 10 | -9 | -16 | -33 | -32 | -49 |
| Afvigelse fra placebo (justeret gennemsnit) (95 %CI) | -- | -19(-31, -6) | -26(-38, -14) | -43(-56, -31) | -42(-55, -30) | -60(-72, -47) |

1Total daglig dosis af linagliptin er lig med 5 mg

De gennemsnitlige reduktioner i HbA1c i forhold til *baseline* var generelt større for patienter med højere *baseline*-HbA1c-værdier. Virkningerne på plasmalipider var generelt neutrale. Reduktionen i kropsvægt ved en kombination af linagliptin og metformin var den samme som den, der blev observeret med metformin alene eller placebo. Der var ingen ændring i vægt i forhold til *baseline* for patienter, der fik linagliptin alene. Hypoglykæmiforekomsten var den samme på tværs af behandlingsgrupperne (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % og linagliptin 2,5 mg plus metformin 2 gange dagligt 1,4 %).

I et 12-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt vs 5 mg én gang dagligt i kombination med metformin undersøgt hos patienter i metformin-monoterapi med utilstrækkelig glykæmisk kontrol. Behandling med linagliptin 5 mg én gang dagligt og 2,5 mg 2 gange dagligt medførte sammenlignelige (CI: -0,07; 0,19), signifikante HbA1c-reduktioner på henholdsvis -0,80 % (i forhold til *baseline* 7,98 %) og -0,74 % (i forhold til *baseline* 7,96 %) sammenlignet med placebo. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten ved placebo. Kropsvægten varierede ikke signifikant grupperne imellem.

*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 en gennemsnitlig baseline-HbA1c på 8,14 %. Linagliptin viste desuden signifikante forbedringer i andelen af patienter, der opnåede en mål-HbA1c på < 7,0 % (31,2 % på linagliptin *vs* 9,2 % på placebo), og også i patienternes faste-plasma-glucose (FPG) med en reduktion på -12,7 mg/dl sammenlignet med placebo. Kropsvægten varierede ikke signifikant grupperne imellem.

*Linagliptin som tillæg til en kombinationsbehandling med 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 tillægsbehandling med linagliptin 5 mg, justerede gennemsnitlige fald i HbA1c 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-HbA1c ≥ 7,0 % og behandlet med linagliptin 5 mg opnåede målsat-HbA1c < 7 % sammenholdt med placebo.

*Linagliptin i kombination med metformin og insulin*

Et 24-ugers placebokontrolleret studie blev udført for at vurdere virkning of sikkerhed af linagliptin (5 mg én gang dagligt) i tillæg til insulin med eller uden metformin. 83 % af patienterne tog metformin i kombination med insulin i dette studie. Linagliptin i kombination med metformin plus insulin medførte en signifikant forbedring i HbA1c i denne undergruppe med -0,68 % (CI: -0,78; -0,57) justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* (gennemsnitlig *baseline*-HbA1c 8,28 %) sammenlignet med placebo i kombination med metformin plus insulin. Der var ingen betydningsfuld ændring fra baseline i kropsvægt i nogen af grupperne.

*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 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 hos ældre (alder ≥ 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.

I en puljet analyse af ældre patienter (alder ≥ 70 år) med type 2-diabetes (n = 183) i behandling med både metformin og basal-insulin som baggrundsbehandling gav linagliptin i kombination med metformin plus insulin en signifikant forbedring i HbA1c-parametre med -0,81 % (CI: -1,01; -0,61) justeret gennemsnitlig ændring fra baseline (gennemsnitlig baseline-HbA1c 8,13 %) sammenlignet med placebo i kombination med metformin plus insulin.

*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 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 (tabel 4).

Tabel 4. 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-dødeligapopleksi) | 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 uansetårsag | 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 forhjertesvigt | 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, når linagliptin blev tilføjet til standardbehandling, øgede linagliptin ikke risikoen for større kardiovaskulære hændelser (se tabel 5), sammenlignet med glimepirid. Resultaterne var konsistente for patienter behandlet med eller uden metformin.

Tabel 5. Større kardiovaskulære bivirkninger (MACE) og død pr. behandlingsgruppe i CAROLINA-studiet

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Linagliptin 5 mg** | **Glimepirid (1-4 mg)** | ***Hazard* Ratio** |
| Antalpersoner (%) | Forekomst pr.1 000 PY\* | Antalpersoner (%) | Forekomst pr.1 000 PY\* | (95 % CI) |
| Antal patienter | 3 023 | 3 010 |  |
| Primært sammensat kardiovaskulært endepunkt (kardiovaskulær død, ikke dødeligt MI, ikke-dødeligapopleksi) | 356(11,8) | 20,7 | 362 (12,0) | 21,2 | 0,98(0,84; 1,14)\*\* |
| Mortalitet uansetårsag | 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 forhjertesvigt | 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.

*Metformin*

Det prospektive, randomiserede studie (UKPDS) har fastslået en langvarig gavnlig virkning af intensiv blodglucosekontrol ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin efter manglende effekt af diæt alene, viste:

* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelaterede komplikation i metformingruppen (29,8 hændelser/1 000 patientår) *vs.* diæt alene

(43,3 hændelser/1 000 patientår), p = 0,0023, og *vs.* de kombinerede grupper med sulfonylurinstof alene og insulin alene (40,1 hændelser/1 000 patientår), p = 0,0034

* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret mortalitet: metformin 7,5 hændelser/1 000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1 000 patientår, p = 0,017
* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for total mortalitet: metformin

13,5 hændelser/1 000 patientår *vs* diæt alene 20,6 hændelser/1 000 patientår, (p = 0,011), og *vs*

de kombinerede grupper med sulfonylurinstof alene og insulin alene 18,9 hændelser/1 000 patientår (p = 0,021)

* en signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1 000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1 000 patientår, (p = 0,01).

Pædiatrisk population

Den kliniske virkning og sikkerhed af empagliflozin 10 mg med potentiel dosisstigning til 25 mg eller linagliptin 5 mg én gang dagligt er blevet undersøgt hos børn og unge i alderen fra 10 to 17 år med type 2-diabetes mellitus i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med parallelle grupper (DINAMO) i løbet af 26 uger, med en dobbeltblindet sikkerhedsforlængelsesperiode på op til 52 uger med aktiv behandling. 91 % af patienterne i studiet fik baggrundsbehandling med metformin som tillæg til kost og motion.

Ved *baseline* var gennemsnitlig HbA1c 8,03 %. Behandlingen med linagliptin 5 mg gav ingen signifikant forbedring i HbA1c. Behandlingsforskellen af justeret gennemsnitlig ændring i HbA1c efter 26 uger mellem linagliptin og placebo var -0,34 % (95 % CI -0,99; 0,30, p = 0,2935). Den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c fra *baseline* var 0,33 % hos patienter behandlet med linagliptin og 0,68 % hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 4.2).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Bioækvivalensstudier hos raske frivillige viste, at kombinationstabletterne linagliptin/metforminhydrochlorid er bioækvivalente med samtidig administration af linagliptin og metforminhydrochlorid som separate tabletter.

Administration af linagliptin og metformin 2,5/1 000 mg ved måltider medførte ingen ændring i den samlede eksponering for linagliptin. Med metformin var der ingen ændring i AUC. Metformins gennemsnitlige maksimale serumkoncentration var dog reduceret med 18 % ved indtagelse sammen med føde. En forsinkelse på 2 timer til den maksimale serumkoncentration blev observeret for metformin efter indtagelse i forbindelse med føde. Disse ændringer har sandsynligvis ikke klinisk betydning.

De efterfølgende oplysninger afspejler de farmakokinetiske egenskaber for de enkelte aktive stoffer i Meglithan.

Linagliptin

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-IV 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 AUC 0-72t. 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 var fuldt mættet, var 70-80 % af linagliptin bundet til andre plasmaproteiner end DPP-4, og 20-30 % 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.

*Nedsat nyrefunktion*

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 eksponering 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. Det anbefales ikke at justere dosis af linagliptin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor kan behandling med linagliptin fortsætte i form af en enkelt tablet ved den samme totale daglige dosis på 5 mg, hvis behandling med Meglithan seponeres på grund af evidens for nedsat nyrefunktion.

*Nedsat leverfunktion*

Hos 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.

*Body Mass Index (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*

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

*Ældre*

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. *Through*-værdien (minimum) af linagliptin blev også målt hos ældre (alder ≥ 70 år) med type 2-diabetes i et 24 ugers fase III studie. Koncentrationen af linagliptin i dette studie var inden for samme interval, som tidligere set hos yngre type 2-diabetikere.

*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 3-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken (HbA1c-ændring fra *baseline*) af 5 mg linagliptin hos børn og unge i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus. Det observerede eksponering/respons-forhold var generelt sammenligneligt mellem pædiatriske og voksne patienter, dog med en mindre estimeret lægemiddelvirkning hos børn. Oral administration af linagliptin førte til eksponering inden for det observerede interval hos voksne patienter. De observerede geometriske gennemsnitlige minimumskoncentrationer og geometriske gennemsnitskoncentrationer 1,5 timer efter administration (hvilket udgør en koncentration omkring Tmax) ved *steady state* var hhv. 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*

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 og afroamerikanske type 2-diabetes-patienter.

Metformin

*Absorption*

Efter en oral dosis metformin nås Tmax efter 2,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed af en 500 mg eller 850 mg metforminhydrochloridtablet er ca. 50-60 % hos raske frivillige. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er absorptionen af metforminhydrochlorid mætbar og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for absorption af metforminhydrochlorid er non-lineær.

Ved de anbefalede metforminhydrochloriddoser og doseringsregimer nås steady state plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer og er generelt under 1 mikrogram/mL. I kontrollerede kliniske studier oversteg metforminhydrochlorids maksimale plasmakoncentrationer (Cmax) ikke 5 mikrogram/mL, selv ved maksimale doser.

Mad mindsker graden af og forsinker i mindre omfang absorptionen af metforminhydrochlorid. Efter administration af en dosis på 850 mg blev der observeret en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, 25 % fald i AUC (areal under kurven) og en forlængelse af tiden til maksimal plasmakoncentration på 35 minutter. Den kliniske relevans af disse fald kendes ikke.

*Fordeling*

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metforminhydrochlorid fordeler sig i erytrocytter. Maksimum for blod er lavere end maksimum for plasma og fremkommer på ca. samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (Vd) lå på 63-276 L.

*Biotransformation*

Metforminhydrochlorid udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

*Elimination*

Den renale clearence for metforminhydrochlorid er > 400 mL/min, hvilket tyder på, at metforminhydrochlorid elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende, terminale eliminationshalveringstid ca. 6,5 timer.

Når nyrefunktionen er nedsat, er den renale clearance nedsat i forhold til kreatinins, og derfor er halveringstiden for elimination forlænget, hvilket fører til øgede niveauer af metforminhydrochlorid i plasma.

*Pædiatrisk population*

Enkeltdosisstudie: Efter administration af enkeltdoser på 500 mg metforminhydrochlorid, har pædiatriske patienter fremvist den samme farmakokinetiske profil som den, der er observeret hos raske voksne.

Flerdosisstudie: Data er begrænset til ét studie. Efter gentagne doser af 500 mg 2 gange dagligt i 7 dage hos pædiatriske patienter var den maksimale plasmakoncentration (Cmax), og systemisk eksponering (AUC0-t) reduceret med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetikere, der fik gentagne doser af 500 mg 2 gange dagligt i 14 dage. Dette er af begrænset klinisk relevans, da doseringen titreres individuelt, baseret på glykæmisk kontrol.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Linagliptin plus metformin

Generelle toksikologiske studier i rotter, der varede op til 13 uger, blev udført med samtidig administration af linagliptin og metformin. Den eneste observerede interaktion mellem linagliptin og metformin var, at kropsvægten ikke steg i samme grad. Ved AUC-eksponeringsniveauer op til henholdsvis 2 og 23 gange human eksponering, blev der ikke observeret anden additiv toksicitet forårsaget af kombinationen af linagliptin og metformin.

Et embryo-føtalt udviklingsstudie i drægtige rotter indikerede ingen forekomst af en teratogen virkning, der kan tilskrives samtidig administration af linagliptin og metformin ved AUC- eksponeringsniveauer op til henholdsvis 4 og 30 gange human eksponering.

Linagliptin

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 genotoksisk potentiale.

Karcinogenicitetsstudier over 2 år med oral administration i rotter og mus viste ikke evidens for karcinogenicitet hos rotter eller hanmus. En signifikant højere forekomst af maligne lymfomer 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 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.

Metformin

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Majsstivelse

Copovidon

Hypromellose (type 2910)

Natriumcarbonat

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Meglithan 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

*Filmovertræk*

Hypromellose (type 2910)

Titandioxid (E171)

Talcum

Propylenglycol

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

Meglithan 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

*Filmovertræk*

Hypromellose (type 2910)

Titandioxid (E171)

Talcum

Propylenglycol

Rød jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

15 måneder

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Pakningsstørrelser: 10, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 og 120 filmovertrukne tabletter og multipakninger med 120 (2 pakninger af 60), 180 (2 pakninger af 90), 180 (3 pakninger af 60) og 200 (2 pakninger af 100) filmovertrukne tabletter i PVC/PCTFE/PVC // Alu-blister.

Pakningsstørrelser: 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 og 120 × 1 filmovertrukne tabletter og multipakninger med 120 (2 pakninger af 60 × 1), 180 (2 pakninger af 90 × 1), 180 (3 pakninger af 60 × 1) og 200 (2 pakninger af 100 × 1) filmovertrukne tabletter i PVC/PCTFE/PVC // Alu perforerede enkeltdosisblistre.

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**

PharmaPath S.A.

28is Oktovriou 1,

Agia Varvara, 123 51,

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

2,5 mg/850 mg: 70050

2,5 mg/1 000 mg: 70052

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-