

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Trajenta 5 mg филм обложени таблети.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи 5 mg линаглиптин.

За комплетната листа на ексципиенси видете дел 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм обложена таблета.

8 mm дијаметар, округла, светло црвена филм обложена таблета означена со "D5" од едната страна и Boehringer Ingelheim лого од другата страна.

4. КЛИНИЧКИ ОСОВЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Trajenta е индицирана за третман на тип 2 дијабетес мелитус за подобрување на гликемичната контрола кај возрасни:

Како монотерапија:

- Кај пациенти кај кои неможе да се постигне адекватна контрола само со исхрана и физичка активност и кај кои метформин не е погоден поради неподносливост или е контраиндициран поради бубрежни оштетувања.

Како комбинирана терапија:

- Во комбинација со метформин кога само исхраната и физичката активност плус метформин не обезбедуваат адекватна контрола на гликемијата.

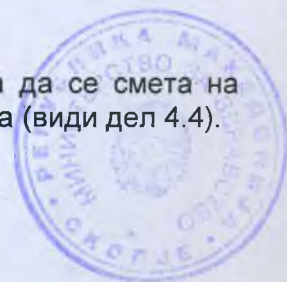
- Во комбинација со сулфонилуреа и метформин кога исхраната и физичката активност плус двојната терапија со овие лекови не обезбедува адекватна контрола на гликемијата.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозата на линаглиптин изнесува 5 mg еднаш на ден. Кога линаглиптин се додава на метформин, дозата на метформин треба да се одржува, а линаглиптин да се администрира истовремено.

Кога линаглиптин се користи во комбинација со сулфонилуреа, треба да се смета на пониска доза на сулфонилуреа за да се намали ризикот од хипогликемија (види дел 4.4).



Специјални популации

Бубрежни оштетувања

За пациентите со бубрежни оштетувања, не е потребно прилагодување на дозата на лекот Trajenta.

Хепатални оштетувања

Фармакокинетските студии покажуваат дека не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатални оштетувања, но клиничките искуства кај овие пациенти се ограничени.

Постари лица

Не е потребно прилагодување на дозата во зависност од возраста на пациентот. Меѓутоа, клиничките искуства кај пациенти > 75 години се ограничени.

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на линаглиптин кај деца и адолесценти не е утврдена. Нема достапни податоци.

Начин на употреба

Trajenta може да се зема со или без храна, во било кое време од денот. Ако се пропушти некоја доза, истата треба да се земе колку што е можно побрзо откако ќе се сети пациентот. Двојна доза не треба да се зема во ист ден.

4.3 Контраиндикации

Пресоеетливост кон активната компонента или кон било која составна компонента на лекот (види дел 4.4 и 4.8).

4.4 Посебни мерки на претпазливост и предупредување

Општо

Trajenta не треба да се користи кај пациенти со дијабетес тип 1 или за третман на дијабетичка кетоацидоза.

Хипогликемија

Линаглиптин применет сам, покажува компарабилна инциденца на хипогликемија како и плацебо.

Во клиничките студии со линаглиптин како дел од комбинираната терапија со лекови за кои не е познато дека предизвикуваат хипогликемија (метформин), стапката на регистрирана хипогликемија со линаглиптин била слична како и кај пациентите кои примале плацебо.

Кога линаглиптин е додаван на сулфонилуреа (заедно со метформин како основен лек), инциденцата на хипогликемија била повисока во споредба со плацебо (види дел 4.8).

За препаратите на сулфонилуреа е познато дека предизвикуваат хипогликемија. Поради тоа, потребна е претпазливост кога линаглиптин се користи во комбинација со сулфонилуреа. Треба да се има во предвид намалување на дозата на сулфонилуреа (види дел 4.2).



4.5 Интеракции

In vitro евалуација на интеракции

Линаглиптин е слаб компетитивен и слаб до умерен инхибитор на CYP изозимот CYP3A4, но не ги инхибира другите CYP изозими. Тој не е индуктор на CYP изозимите.

Линаглиптин е Р-гликопротеински субстрат и лесно го инхибира транспортот на дигоксин кој е посредуван преку Р-гликопротеинот. Врз основа на овие резултати и *in vivo* испитуваните интеракции, за линаглиптин се смета дека е малку веројатно да предизвикува интеракции со другите Р-гликопротеински субстрати.

In vivo евалуација на интеракции

Ефекти на други лекови на линаглиптин

Клиничките податоци наведени подолу сугерираат дека ризикот за клинички значајни интеракции при истовремена администрација со други медицински производи е ниско.

Метформин: истовремената администрација на повторливи дози три пати на ден метформин 850 mg со 10 mg линаглиптин еднаш на ден, немале клинички значајни промени во фармакокинетиката на линаглиптин кај здрави доброволци.

Сулфонилуреа препарати: steady-state фармакокинетиката на 5 mg линаглиптин не била променета при истовремена администрација на еднократна 1.75 mg доза на глибенкламид (glyburide).

Ритонавир: истовремената администрацијата на еднократна перорална доза од 5 mg на линаглиптин и мултипли 200 mg перорални дози на ритонавир-потентен инхибитор на Р-гликопротеинот и CYP3A4, ги зголемиле вредностите на AUC и C_{max} на линаглиптин за приближно два, односно три пати. Неврзаните концентрации и кои се обично помали од 1% од терапевските дози на линаглиптин, биле зголемени за 4-5 пати по истовремена администрација со ритонавир. Истовремено, steady-state плазматските концентрации на линаглиптин со и без ритонавир укажуваат на тоа дека зголемувањето на експозицијата нема да биде пропратено и со зголемување на акумулацијата. Овие промени во фармакокинетиката на линаглиптин не се сметаат за клинички значајни. Поради тоа, не се очекуваат клинички значајни интеракции со други Р-гликопротеин/CYP3A4 инхибитори.

Рифампицин: мултипла истовремена администрација на 5 mg линаглиптин со рифампицин-потентен индуктор на Р-гликопротеинот и CYP3A4, резултирала со намалување на Steady-state вредностите на AUC и C_{max} на линаглиптин за 39.6%, односно 43.8%, како и намалување на DPP-4 инхибицијата за 30%. Поради тоа, комплетна ефикасност на линаглиптин во комбинација со Р-гликопротеин индуктори може да не се постигне, посебно ако тие се администрираат долг временски период. Истовремената администрација со други потентни индуктори на Р-гликопротеин и CYP3A4, како што се карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин не е испитувана.

Ефекти на линаглиптин на други медицински производи

Во клиничките студии опишани подолу, линаглиптин немал клинички значајни ефекти на фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, варфарин, дигоксин и оралните контрацептиви, манифестирајќи *in vivo* резултати за низок потенцијал за интеракции со субстратите на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, Р-гликопротеин и органски катјонски транспортери (ОСТ).

Метформин: истовремената администрација на повторливи дневни дози на 10 mg линаглиптин со 850 mg метформин ОСТ субстрат, немала значајни ефекти на фармакокинетиката на метформин кај здрави доброволци. Поради тоа, линаглиптин не е инхибитор на ОСТ посредуваниот транспорт.



Препарати на сулфонилуреа: истовремената администрација на повторливи перорални дози на 5 mg линаглиптин и еднократна перорална доза на 1.75 mg глибенкламид (Glyburide) резултирала со клинички незначајно намалување за 14% и на вредностите на AUC и C_{max} на глибенкламид. Поради тоа што глибенкламид примарно се метаболизира преку CYP2C9, овие податоци исто така го поткрепуваат заклучокот дека линаглиптин не е CYP2C9 инхибитор. Клинички значајни интеракции не се очекуваат со други препарати на сулфонилуреа (пр. глипизид, толбутамид и глимепирид), кои слично на глибенкламид примарно се елиминираат преку CYP2C9.

Дигоксин: истовремената администрација на мултипли 5 mg дози на линаглиптин со мултипли дози на 0.25 mg дигоксин немала ефекти на фармакокинетиката на дигоксин кај здрави доброволци. Поради тоа, линаглиптин не е инхибитор на P-гликопротеин-посредуваниот транспорт *in vivo*.

Варфарин: мултипли дневни дози на 5 mg линаглиптин не ја промениле фармакокинетиката на S(-) или R(+) варфари-CYP2C9 субстратот, администриран како еднократна доза.

Симвастатин: мултипли дневни дози на линаглиптин имале минимален ефект на steady-state фармакокинетиката на симвастатин-сензитивен CYP3A4 субстрат кај здрави доброволци. После администрација на супратераписки дози на 10 mg линаглиптин истовремено со 40 mg симвастатин на ден во тек на 6 дена, плазматските вредности на AUC на симвастатин биле зголемени за 34%, а плазматските вредности за C_{max} за 10%.

Орални контрацептиви: истовремената администрација со 5 mg линаглиптин не ја променила steady-state фармакокинетиката на левоноргестрел или етинилестрадиол.

4.6 Бременост и доење

Бременост

Употребата на линаглиптин не е испитувана кај бремени жени. Испитувањата кај животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на репродуктивната токсичност (види дел 5.3). Како мерка на предупредување, треба да се преферира да исе избегнува употребата на Trajenta во текот на бременоста.

Доење

Достапните анимални фармакокинетски податоци укажуваат на екскреција на линаглиптин / неговите метаболити во млекото. Ризикот по доенчето не може да се исклучи. Мора да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или со терапијата со линаглиптин имајќи ги во предвид користа од доењето за доенчето и користа од терапијата за мајката.

Фертилитет

Не се спроведени студии за испитување на ефектите на Trajenta врз хуманиот фертилитет. Анималите студии не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на фертилитетот (види дел 5.3).

4.7 Ефекти на лекот врз управување со моторно возило или машина

Не се изведени студии за процена на ефектите на лекот врз способноста за возење и ракување со машини. Меѓутоа, пациентите треба да се предупредат за ризикот од хипогликемија, особено кога се комбинира со сулфонилуреа.



4.8 Несакани дејства

Сумарен преглед на безбедносниот профил

Безбедноста на лекот Trajenta е испитувана кај повеќе од 4687 пациенти со Тип 2 дијабетес мелитус од кои 4040 пациенти ја примале целната доза од 5 mg.

Во плацебо контролираните студии, биле вклучени 3749 пациенти, а 2566 пациенти биле третирани со терапевска доза на линаглиптин од 5 mg. 2360 пациенти примале линаглиптин 5 mg еднаш на ден во тек на ≥ 12 недели.

Во сумарната анализа од плацебо контролираните студии, вкупната инциденца на несакани настани кај пациентите кои биле третирани со плацебо била слична на линаглиптин 5 mg (53.8% : 55.0%). Проценотот на прекинување на терапијата поради несакани дејства бил повисок кај пациентите кои примале плацебо во споредба со линаглиптин 5 mg (3.6% : 2.3%).

Најчесто регистрирано несакано дејство била хипогликемија, регистрирана при употреба на трипла терапија, линаглиптин плус метформин плус сулфониуреа 14.7% : 7.6% во плацебо групата.

Во плацебо контролираните студии кај 5.0% од пациентите е регистрирано хипогликемија како несакано дејство со линаглиптин. 86.8% од нив биле благи, а 13.2% биле умерени. Ниту еден од случаите на хипогликемија не бил класифициран како тежок. Панкреатитис е почесто регистриран кај пациентите рандомизирани на линаглиптин (2 случаи од 2566 пациенти кои примале линаглиптин во однос на 0 случаи од 1183 пациенти кои примале плацебо).

Табеларен приказ на несаканите реакции

Поради значењето на конкомитантната терапија (пр. за хипогликемијата), несаканите реакции се анализирани и прикажани врз основа на терапевските режими (монотерпија, додавање на метформин и додавање на метформин и сулфониуреа).

Плацебо-контролираните студии вклучуваат студии каде линаглиптин е даван како:

- Монотерапија со кратко времетраење до 4 недели
- Монотерапија со времетраење ≥ 12 недели
- Додавање на метформин
- Додавање на метформин + сулфониуреа

Несаканите дејства се класифицирани според систем орган класа и MedDrA терминологијата кај пациентите кои примале 5 mg линаглиптин во двојно слепи студии како монотерапија или како комбинирана терапија во табелата подолу (види табела 1).

Несаканите дејства се наведени според абсолютна фреквенција на јавување. Фреквенциите на јавување се дефинирани како многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) и непозната фреквенција на јавување (не може да се процени од расположивите податоци).

Табела 1: Несакани реакции регистрирани кај пациентите кои примале линаглиптин 5 mg на ден како монотерапија или во комбинирана терапија (сумарна анализа од плацебо контролираните студии).



	Несакани реакции според тераписки режим		
Систем орган класа несакани реакции	Линаглиптин монотерапија	Линаглиптин + метформин	Линаглиптин + метформин + сулфониуреа
Инфекции и инфестации			
<i>Назофарингитис</i>	Помалку често	Помалку често	Непозната фреквенција
Нарушувања на имунолошкиот систем			
<i>Хиперсензитивност</i>	Непозната фреквенција	Помалку често	Непозната фреквенција
Метаболни и нутритивни нарушувања			
<i>Хипогликемија</i>			Многу често
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			
<i>Кашлица</i>	Помалку често	Помалку често	Непозната фреквенција
Гастроинтестинални нарушувања			
<i>Панкреатитис</i>	Непозната фреквенција	Непозната фреквенција	Непозната фреквенција

4.9 Предозирање

Симптоми

Во текот на контролираните клинички студии кај здрави доброволци, еднократни дози до 600 mg линаглиптин (еквивалентно до 120 пати од препорачаната доза) генерално добро се поднесувале. Нема искуства со дози повисоки од 600 mg кај луѓе.

Терапија

Во случај на предозирање, треба да се спроведат вообичаените супортивни мерки пр. отстранување на нересорбираната количина од гастроинтестиналниот тракт, да се спроведе клинички мониторинг и во колку е потребно да се спроведат клинички мерки.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Анти дијабетични лекови, дипептидил пептидаза 4 (DPP-4) инхибитор.

АТЦ класификација: A10BH05.

Механизам на делување:

Линаглиптин е инхибитор на ензимот DPP-4 (Dipeptidil peptidase 4, EC 3.4.14.5) ензим кој е вклучен во инактивацијата на инкретин хормоните GLP-1 и GIP (пептид - 1 сличен глугагон, инсулинотропен полипептид зависен од глукоза). Овие хормони брзо се деградираат од ензимот DPP-4. Двата инкретин хормони се вклучени во физиолошката регулација на хомеостазата на глукоза.

Инкретините се секретираат во мала количина во текот на денот, а нивното ниво се зголемува после јадење. GLP-1 и GIP ја зголемуваат биосинтезата и секрецијата инсулин од бета клетките на панкреасот во присуство на нормално и зголемено ниво а глукоза во крвта. Освен тоа, GLP-1 исто така и ја намалува секрецијата на глугагон од панкреаснит

алфа клетки, што резултира со намалено хепатално ослободување. Линаглиптин мошне ефикасно реверзибилно се врзува за DPP-4 што резултира со зголемено и продложено одржување на активната на инкретин. Линаглиптин глукозно-зависно ја зголемува секрецијата на инсулин и ја намалува секрецијата на глюкагон, а тоа од своја страна резултира со вкупно подобрување на хомеостазата на глукоза. Линаглиптин селективно се врзува за DPP-4 и манифестира за >10000 пати поголема селективност во однос на DPP-8 или DPP-9 активната *In vitro*.

Клиничка ефикасност и безбедност

За евалуација на ефикасноста и безбедноста на линаглиптин се спроведени 8 фаза III рандомизирани контролирани клинички студии во кои биле вклучени 5239 пациенти со тип 2 дијабетес. Во овие студии 929 пациенти биле на возраст од 65 години или повеќе и биле третирани со линаглиптин. Исто така, од пациентите кои примале линаглиптин, 1238 пациенти биле со благи бубрежни оштетувања, а 143 пациенти со умерени бубрежни оштетувања. Линаглиптин администриран еднаш на ден манифестирал клинички сигнификантно подобрување во контролата на гликемија, без да има клинички значајни промени во телесната тежина. Намалувањето на вредностите на гликолизирани хемоглобин A1c (HbA1c) било слично во различните подгрупи на пациенти, вклучувајќи субгрупи според пол, возраст, бубрежни оштетувања и body mass index (BMI). Повисоките базални вредности на HbA1c биле асоцирани со поголемо намалување на вредностите на HbA1c. Регистрирана е сигнификантна разлика во намалувањето на вредностите на HbA1c помеѓу Азијатите (0.8%) и пациентите од бела раса (0.5%).

Линаглиптин како монотерапија кај пациенти несоодветни за метформин

Ефикасноста и безбедноста на монотерапијата со линаглиптин е испитувана во двојно слепо плацебо контролирана студија во времетраење од 24 недели. Третманот со еднаш на ден линаглиптин во доза од 5 mg манифестирал сигнификантно подобрување во вредностите на HbA1c (-0.69% промени во споредба со плацебо), кај пациенти чии базални вредности на HbA1c изнесувале приближно 8%. Линаглиптин исто така манифестирал сигнификантно подобрување во нивото на глукоза на гладно (FPG) и во споредба со плацебо. Регистрираната инциденца на хипогликемија кај пациентите третирани со линаглиптин била слична со плацебо.

Ефикасноста и безбедноста на линаглиптин како монотерапија е евалуирана и кај пациенти кои биле несоодветни за терапија со метформин, поради неподносливост или контраиндикации поради ренални оштетувања, во двојно слепа плацебо контролирана студија во времетраење од 18 недели. Линаглиптин манифестирал сигнификантно подобрување во вредностите на HbA1c (-0.57% промени во споредба со плацебо), за базалните вредности на хемоглобин од 8.09%. Линаглиптин исто така манифестирал сигнификантни подобрувања во нивото на глукоза на гладно (FPG) во споредба со плацебо. Регистрираната инциденца на хипогликемија кај пациентите третирани со линаглиптин била слична со онаа на плацебо.

Линаглиптин како додаток на терапијата со метформин

Ефикасноста и безбедноста на линаглиптин во комбинација со метформин е евалуирана во двојно слепа плацебо контролирана студија во времетраење од 24 недели. Линаглиптин манифестирал сигнификантно подобрување во вредностите на HbA1c (-0.64% во споредба со плацебо), за базални просечни вредности на HbA1c од 8%. Линаглиптин исто така манифестирал сигнификантно подобрување во нивото на глукоза во плазма на гладно (FPG) во споредба со плацебо, како и во нивото на постпрандијална глукоза (PPG) после 2 часа во споредба со плацебо. Регистрираната инциденца на хипогликемија кај пациентите третирани со линаглиптин била слична на онаа со плацебо.

Линаглиптин во комбинација со метформин и сулфонилуреа

Ефикасноста и безбедноста на линаглиптин 5 mg во комбинација со метформин е евалуирана во плацебо контролирана студија во времетраење од 24 недели кај пациенти



кај кои не била можна адекватна контрола со комбинацијата метформин плус сулфониуреа. Лиаглиптин манифестирал сигнификантно подобрување во вредностите на HbA1c (-0.62% во споредба со плацебо), за базални просечни вредности на HbA1c од 8.14%. Линаглиптин исто така манифестирал сигнификантно подобрување во нивото на глюкоза во плазма на гладно (FPG) во споредба со плацебо, како и во нивото на постпрандијална глюкоза (PPG) после 2 часа во споредба со плацебо. Регистрираната инциденца на хипогликемија кај пациентите третирани со линаглиптин била слична на онаа со плацебо.

Линаглиптин 24 месеци терапија како додаток на терапијата со метформин во компарација со глимепирид

Во студија во која е компарирана ефикасноста и безбедноста на додавањето на линаглиптин 5 mg или глимепирид (просечна доза 3 mg) кај пациенти со неадекватна гликемиска контрола со монотерапија со метформин, просечното намалување на вредностите на HbA1c изнесувало -0.16% со линаглиптин (просечни базални вредности на HbA1c 7.69%) и -0.36% со глимепирид (просечни базални вредности на HbA1c 7.69%), со просечни разлики помеѓу третманите од 0.20% (97.5%CI : 0.09, 0.299). Инциденцата на хипогликемија во линаглиптин групата (7.5%) била сигнификантно пониска одколку во глимепирид групата (36.1%). Пациентите третирани со линаглиптин манифестирале сигнификантно поголемо просечно намалување на телесната тежина во однос на базалните вредности во споредба со сигнификантното зголемување на телесната тежина кај пациентите кои примале глимепирид (-1.39 : +1.29kg)

Линаглиптин како додаток на терапија кај тешки бубрежни оштетувања, 12 неделни плацебо контролирани податоци (стабилна состојба) и 40 неделна плацебо контролирана екстензија (адаптабилна состојба)

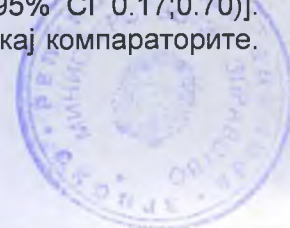
Ефикасноста и безбедноста на линаглиптин исто така била евалуирана и кај тип 2 дијабетес пациенти со тешки ренални оштетувања во двојно слепа студија во однос на плацебо во времетраење од 12 недели, во кој гликемиската терапија била стабилно одржувана. Најголемиот дел од пациентите (80.5%) примале инсулин како терапија во позадина, сам или во комбинација со други перорални антидијабетици како што се сулфониуреа, глинид и пиоглитазон. Освен тоа, спроведе и додатен 40 неделен период на третман и следење, во кој било дозволено прилагодување на дозата на антидијабетиците.

Линаглиптин манифестирал сифнификантно подобрување во вредностите на HbA1c (-0.59% промени во споредба со плацебо после 12 недели), во однос на просечните базални вредности на HbA1c од 8.2%. Регистрираните разлики во вредностите на HbA1c во однос на плацебо изнесувале -0.72% после 52 недели.

Телесната тежина не се разликувала сигнификантно помеѓу испитуваните групи. Регистрираната инциденца на хипогликемија кај пациентите третирани со линаглиптин била повисока отколку онаа кај плацебо, поради зголемувањето на бројот на асимптоматски хипогликемиски настани. Не се регистрирани разлики помеѓу групите во однос на тежината на хипогликемиските настани.

Кардиоваскуларен ризик

Во проспективна, претходно специфицирана мета-анализа на независно прилагодените кардиоваскуларни настани од 8 фаза III клинички студии (во времетраење од 18 недели до 12 месеци), во која биле вклучени 5239 пациенти со тип 2 дијабетес, третманот со линаглиптин не бил асоциран со зголемување на кардиоваскуларниот ризик. Примарната крајна цел, која била дефинирана како: појава или време до појава на CV смрт, нефатален миокарден инфаркт, не-фатален мозочен удар или хоспитализација за нестабилна ангина, била сигнификантно пониска за линаглиптин во однос на комбинираните активни и плацебо компаратори [Hazard ratio 0.34 (95% CI 0.17;0.70)]. Вкупно биле регистрирани 11 примарни настани кај линаглиптин и 23 кај компараторите.



До сега нема податоци за зголемен CV ризик, но бројот на настаните во клиничките студии бил низок.

Педијатриска популација

Европската Агенција за Лекови ја има тргнато обврската за поднесување на резултати од студии со линаглиптин кај една или повеќе подгрупи на педијатриска популација со тип 2 дијабетес (види дел 4.2 за информации при употреба кај деца.)

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетиката на линаглиптин екстензивно е проучувана кај здрави доброволци и кај пациенти со тип 2 дијабетес. После орална администрација на доза од 5 mg кај здрави доброволци или пациенти, линаглиптин брзо се апсорбирал, при што максималните плазматски концентрации (T_{max}) просечно се постигнувале 1.5 часа после дозирањето.

Плазматските концентрации на линаглиптин се намалуваат со карактеристичен три фазен карактер со долг полуживот (терминалниот полуживот на линаглиптин е подолг од 100 часа), кој е поврзан со сатурабилното, цврсто врзување на линаглиптин за DPP-4, кое нема значење за акумулација на лекот. Ефективниот полуживот за акумулација на линаглиптин, одреден по орална администрација на мултипли дози на линаглиптин од 5 mg, изнесува приближно 12 часа. После дозирање од еднаш на ден на 5 mg линаглиптин, steady-state плазматски концентрации се постигнуваат после третата доза. Плазматските вредности на AUC на линаглиптин се зголемуваат приближно за 33% после доза од 5 mg во steady-state во споредба со првата доза. Intra-subject и inter-subject коефициентот на варијација на AUC на линаглиптин биле мали (12.6% и 28.5%). Поради концентрационо зависното врзување на линаглиптин за DPP-4, фармакокинетиката на линаглиптин врз основа на вкупната експозиција не е линеарна; вкупните плазматски вредности на AUC за линаглиптин се зголемуваат помалку пропорционално во однос на применетата доза, додека неврзаниот AUC се зголемува дозно зависно. Фармакокинетиката на линаглиптин била генерално слична кај здравите доброволци и кај пациентите со дијабетес тип 2.

Абсорпција

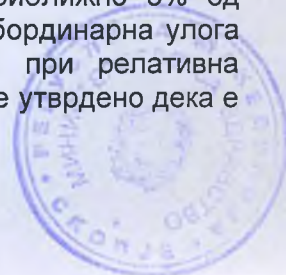
Апсолутната биорасположивост на линаглиптин изнесува приближно 30%. Истовремената консумација на високо масен оброк со линаглиптин го продолжува времето до постигнување на C_{max} за 2 часа и ги намалува вредностите на C_{max} за 15% но не влијаела на вредностите на AUC_{0-72h} . Не се очекуваат клинички значајни ефекти и промени во C_{max} и T_{max} ; поради тоа, линаглиптин може да се администрира со или без храна.

Дистрибуција

Резултатите од врзувањето за ткивата, просечниот привиден волумен на дистрибуција во steady-state после еднократна интравенска доза на линаглиптин од 5 mg кај здрави доброволци изнесува приближно 1110 литри, што сугерира дека линаглиптин екстензивно се дистрибуира во ткивата. Врзувањето за плазматските протеини на линаглиптин е концентрационо-зависно и се намалува од приближно 99% при концентрација од 1 pmol/l до 75-89% при концентрации ≥ 30 pmol/l, што се рефлектирало на сатурацијата на врзувањето за DPP-4 со зголемени концентрации на линаглиптин. При високи концентрации, каде DPP-4 е комплетно сатуриран, 70-80% од линаглиптин бил врзан за други плазматски протеини, д 30-20% биле неврзани во плазмата.

Биотрансформација

После администрација на [^{14}C] линаглиптин орална доза од 10, приближно 5% од радиоактивноста била екскретирана во урината. Метаболизмот има субординарна улога во елиминацијата на линаглиптин. Еден од главните метаболити при релативна експозиција од 13.3% на линаглиптин во steady-state бил детектиран и е утврдено дека е



фармаколошки неактивен, поради што не учествува во плазматската DPP-4 инхибиторна активност на линаглиптин.

Екскреција

После администрација на орална [^{14}C] линаглиптин доза кај здрави доброволци, приближно 85% од администрираната радиоактивност била елиминирана преку фецесот (80%) или урината (5%) во тек на 4 дена после дозирањето.

Реналниот клиренс во steady-state изнесувал приближно 70 ml-min.

Специјални популации

Ренална инсуфициенција

Спроведена е отворена студија со повеќекратно дозирање со цел процена на фармакокинетиката на линаглиптин (5 mg доза) кај пациенти со различен степен на хронична бубрежна инсуфициенција во споредба со нормални здрави доброволци како контролна група. Во студијата биле вклучени пациенти со бубрежна инсуфициенција класифицирана на база на клиренсот на креатинин како блага (50 до < 80 ml/min), умерена (30 до < 50 ml/min) и тешка (< 30 ml/min), како и пациенти со ESRD на хемодијализа. Освен тоа, пациенти со T2DM и тешки бубрежни оштетувања (< 30 ml/min) биле компарирани со T2DM пациенти со нормална бубрежна функција.

Клиренсот на креатинин бил одредуван преку 24-часовен уринарен клиренс на креатинин или бил одредуван од вредностите на серумски креатинин врз основа на Cockcroft-Gault формула. $\text{CrCl} = (140 - \text{возраст}) \times \text{тежина} / 72 \times \text{serumski kreatinin} [x 0.85 \text{ за жени}]$, каде што возраста е изразена во години, тежината во kg, а серумскиот креатинин во mg/dl.

Во состојба на steady-state, експозицијата на линаглиптин кај пациенти со благи бубрежни оштетувања била компарабилна со здравите испитаници. Кај умерени бубрежни оштетувања, регистрирано е умерено зголемување во експозицијата за околу 1.7 пати во однос на контролната група. Експозицијата кај T2DM пациентите со тешка бубрежна инсуфициенција била зголемена за приближно 1.4 пати во споредба со T2DM пациентите со нормална бубрежна функција. Steady-state предвидувањата за AUC на линаглиптин кај пациенти со ESRD укажуваат на компарабилна експозиција со онаа кај пациентите со умерени или тешки бубрежни оштетувања. Освен тоа, не се очекува линаглиптин да се елиминира во терапевтски сигнификантен степен преку хемодијализата или перитонеалната дијализа. Поради тоа, не е потребно прилагодување на дозата на линаглиптин кај пациенти со било каков степен на бубрежна инсуфициенција.

Хепатални оштетувања

Кај недијабетични пациенти со блага, умерена и тешка хепатална инсуфициенција (според Child-Pugh класификацијата), просечните вредности за AUC и C_{max} на линаглиптин биле слични како и кај здравите лица по администрација на повеќекратни дози на линаглиптин од 5 mg. Не е потребно прилагодување на дозата на линаглиптин кај дијабетичните пациенти со блага, умерена и тешка хепатална инсуфициенција.

Body Mass Index (BMI)

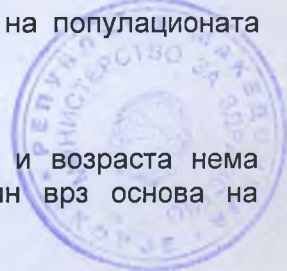
Не е потребно прилагодување на дозата во зависност од BMI. BMI немал клинички значаен ефект на фармакокинетиката на линаглиптин врз основа на популационата фармакокинетска анализа на Фаза I и фаза II податоците. Клиничките студии спроведени пред пуштањето на лекот во промет се изведени кај пациенти со BMI до 40 kg/m².

Пол

Не е потребно прилагодување на дозата во зависност од полот. Полот нема клинички значајни ефекти на фармакокинетиката на линаглиптин врз основа на популационата фармакокинетска анализа на Фаза I и фаза II податоците.

Геријатриски пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата до 80 годишна возраст и возраста нема клинички значајно влијание на фармакокинетиката на линаглиптин врз основа на



популационата фармакокинетска анализа на Фаза I и фаза II податоците. Постарите лица (на возраст помеѓу 65 и 80 години) имале компарабилни плазматски концентрации на линаглиптин во споредба со помладите лица.

Педијатриска популација

Студии за процена на фармакокинетските карактеристики на линаглиптин кај педијатриски пациенти не се спроведени.

Раса

Не е потребно прилагодување на дозата на линаглиптин во зависност од расната припадност. Расата нема влијание на плазматските концентрации на линаглиптин врз основа на композитната анализа на достапните фармакокинетски податоци, вклучувајќи бели пациенти, Хиспани, пациенти од Африка или Азија. Најдено е дека фармакокинетските карактеристики на линаглиптин биле слични во фаза I студијата кај здрави добровоци во која биле вклучени Јапонци, Кинези и пациенти припадници на белата раса.

5.3 Претклинички податоци за сигурноста на лекот

Црниот дроб, бубрезите и гастроинтестиналниот тракт се главни целни органи на токсичност кај глувци и стаорци при повторувани дози на линаглиптин повисоки од 300 пати од хуманите дози.

Кај стаорци, ефекти на репродуктивните органи, тиреоидеата и лимфните органи се регистрирани при експозиција која е за 1500 пати повисока од хуманата експозиција. Јаки псеудо-алергични реакции се регистрирани кај кучиња со средни дози, кои секундарно предизвикале каридиоваскуларни промени, кои се сметаат за специфични за кучињата. Црниот дроб, бубрезите, желудникот, репродуктивните органи, тимусот, слезенката и лимфните јазли се сметаат за целни органи за токсичност кај *Synotomoglus* мајмуни при експозиција која е за 340 пати повисока од хуманата експозиција. При експозиција поголема за 100 пати од хуманата, главен наод кај мајмуните била иритацијата на желудникот.

Линаглиптин и неговите метаболити не манифестираат генотоксичен потенцијал.

Оралната 2 годишна студија спроведен акај стаорци и зајаци не покажала податоци за канцерогеност кај стаорците или глувците. Сигнификанто поголема инциденца на малигни лимфоми е регистрирана само кај женките стаорци со највисоката доза (> 200 пати од хуманата експозиција) и не е значајна за хуманата популација (објаснување: не е поврзана со третманот поради високата варијабилна инциденца). Врз основа на овие испитувања, линаглиптин не се смета за канцероген за хуманата популација.

Вредностите за NOAEL за фертилитетот, раниот ембрионален развој и тераотгеноста кајстаорци изнесувале > 900 пати од хуманата експозиција. Вредностите за NOAEL за мајчината токсичност, ембрио-феталната токсичност и токсичноста за новородените стаорци изнесувала 49 пати од хуманата експозиција. Не се регистрирани тератогени ефекти кај зајаци при експозиција > 1000 пати од хуманата експозиција. Вредности за NOAEL од 78 пати од хуманата експозиција се утврдени за ембрио-феталната токсичност кај зајаци, а за токсичност за мајката NOAEL изнесувале 12 пати од хуманата експозиција. Поради тоа, се смета дека е малку веројатно линаглиптин да влијае на репродукцијата при хумана терапевска експозиција.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на ексципиенти



Јадро на таблетата

Манитол

Прежелатизиран скроб (пченкарен)

Пченкарен скроб

Коповидон

Магнезиум стеарат

Филм-обвивка

Хипромелоза

Титаниум диоксид (E171)

Талк

Макрогол (6000)

Железо оксид црвен (E172).

6.2 Инкомпатибилности

Не се познати.

6.3 Рок на траење

Три (3) години од датумот на производство.

Да не се користи после изминувањето на рокот на употреба означен на пакувањето.

6.4 Начин на чување

Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Перфориран алуминиум / алуминиум (PA/Al/PVC/Al) блистери со поединечни дози.

Пакување:

30 филм обложени таблети (3 блистери x 10) / кутија.

90 филм обложени таблети (9 блистери x 10) / кутија.

6.6 Инструкции за употреба, ракување и диспозиција

Неупотребениот лек или отпадниот материјал треба да се отстрани согласно со локалната регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ЗЕГИН ДОО Скопје ул.Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р. Македонија.

ПРОИЗВОДИТЕЛ

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG

Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Германија.

8. ВРОЈ И ДАТУМ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

...

9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА

...



Јануари 2013

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јануари 2013



ТРАЈЕНТА / ТРАЈЕНТА филм обложена таблета 5mg

linagliptin

Состав: Една филм обложена таблета содржи 5mg линаглиптин.

Помошни супстанции: Лекот содржи манитол.

Останатите помошни супстанции се набројани во приложеното упатство.

Пакување: 90 филм обложени таблети (9 блистери x 10) / кутија.

Начин на употреба: за перорална употреба.

Лекот е наменет за возрасни.

Пред употреба на лекот, внимателно прочитајте го приложеното упатство!

Начин на чување: Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

Лекот да се чува на места достапни за деца!

Рок на употреба: обележан на надворешното пакување.

Број на серија: обележан на надворешното пакување.

Начин на издавање: Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P).

Носител на одобрението за ставање на лекот во промет:

ЗЕГИН ДОО Скопје ул. Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р. Македонија.

Број и датум на одобрението за промет:

АТЦ код: A10BH05

ЕАН код: 8606103075642.



TRAJENTA / ТРАЈЕНТА филм обложена таблета 5mg

linagliptin

Состав: Една филм обложена таблета содржи 5mg линаглиптин.

Помошни супстанции: Лекот содржи манитол.

Останатите помошни супстанции се набројани во приложеното упатство.

Пакување: 30 филм обложени таблети (3 блистери x 10) / кутија.

Начин на употреба: за перорална употреба.

Лекот е наменет за возрасни.

Пред употреба на лекот, внимателно прочитајте го приложеното упатство!

Начин на чување: Не се потребни посебни услови за чување на лекот.

Лекот да се чува на места достапни за деца!

Рок на употреба: обележан на надворешното пакување.

Број на серија: обележан на надворешното пакување.

Начин на издавање: Лекот може да се издава само со лекарски рецепт (P).

Носител на одобрението за ставање на лекот во промет:

ЗЕГИН ДОО Скопје ул. Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р. Македонија.

Број и датум на одобрението за промет:

...

АТЦ код: A10BH05

ЕАН код: 8606103075635

