KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RAYENTA 5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her tablet 5 mg linagliptin içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Yuvarlak, açık kırmızı, film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

RAYENTA erişkin hastalarda Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde, diyet ve egzersize ek olarak, daha iyi glisemik kontrol sağlamak için kullanılır.

Monoterapi
- Metformin kullanımının, intolerans nedeniyle uygun olmadığı veya renal bozukluk nedeni ile kontrendike olduğu hastalarda.

Kombine tedavi
- Var olan ilaçlarla yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda, insülin dahil diyabet tedavisinde kullanılan diğer ilaçlarla birlikte (farklı kombinasyonlarla ilgili bilgi için bkz. bölüm 4.4, 4.5 ve 5.1)

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda linagliptin için doz ayarlaması gerekli değildir.

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

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

Geriyatrik popülasyon:
Yaşa dayalı bir doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel
Linagliptin, Tip 1 diyabetli hastalarda veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır.

Hipoglisemi
Linagliptin, tek başına kullanıldığında, plasebo ile benzer bir hipoglisemi insidansı göstermiştir.

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

Linagliptin, bir sülfonilüre tedavisine eklendiğinde (mevcut metformin tedavisine ek olarak), hipoglisemi insidansı plaseboya göre artmıştır (bkz. bölüm 4.8).

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

Akut Pankreatit
DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı, akut pankreatit oluşması riski ile ilişkilendirilmiştir. Linagliptin alan hastalarda akut pankreatit gözlenmiştir. Medyan gözlem süresi 2,2 yıl olan bir kardiyovasküler ve renal güvenlilik çalışmasında (CARMELINA), linagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,1'inde tanısı doğrulanmış akut pankreatit bildirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Eğer pankreatit şüphesi varsa, RAYENTA tedavisi kesilmelidir. Şayet akut pankreatit tanısı doğrulanırsa, RAYENTA tedavisine tekrar başlanmamalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Artralji
DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, şiddetli ve sakatlığa yol açabilen artraljiye dair pazarlama sonrası vakalar raporlanmıştır. Tedavi başlangıcından itibaren, semptomların başlama zamanı bir gün ile yıllar arasında değişmiştir. İlaç bırakıldığında semptomların da ortadan kalktığı ve hastalara aynı ilaç veya farklı bir DPP-4 inhibitörü yeniden verildiğinde semptomların tekrar meydana geldiği görülmüştür. DPP-4 inhibitörleri, şiddetli eklem ağrısının olası nedeni olarak düşünülmeli ve uygunsa ilaç bırakılmalıdır.

Büllöz Pemfigoid
CARMELINA çalışmasında, linagliptin ile tedavi edilen hastaların 7'sinde (%0,2) büllöz pemfigoid bildirilirken, plasebo grubunda hiç vaka yoktur. Bu hastalardan 3'ü büllöz pemfigoid nedeniyle hastaneye yatırılmıştır. DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, hastaneye başvuru gerektiren büllöz pemfigoid vakaları pazarlama sonrasında raporlanmıştır. Birçok vakada, ilaç bırakıldığında ve sistemik/topikal immünsupresif tedavi uygulandığında hastaların düzeldiği görülmüştür.

RAYENTA kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erozyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse RAYENTA derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşimlerin *in vitro* değerlendirilmesi:
Linagliptin, CYP izozimi CYP3A4'ün zayıf kompetetif ve zayıf-orta derecede mekanizmaya dayanan inhibitörüdür. Ancak diğer CYP izoenzimlerini inhibe etmez. CYP izoenzimlerini indüklemez.

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

Etkileşimlerin *in vivo* değerlendirilmesi:

Diğer ilaçların linagliptin üzerindeki etkileri:
Aşağıda açıklanan klinik veriler, eşzamanlı uygulanan ilaçlarla klinik olarak anlamlı etkileşme riskinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Rifampisin: 5 mg linagliptin ile güçlü bir P-glikoprotein ve CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisinin tekrarlanan eşzamanlı kullanımı, linagliptinin kararlı durum EAA ve C_{maks} değerlerini, sırasıyla, %39,6 ve %43,8 oranında ve DPP-4 inhibisyonunu, çukurda, yaklaşık %30 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, güçlü P-glikoprotein indükleyicileri ile eşzamanlı kullanılması halinde, özellikle uzun süreli uygulamalarda, linagliptinin tam etkililiği sağlanamayabilir. Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi diğer güçlü P-glikoprotein ve CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanım çalışılmamıştır.

Ritonavir: 5 mg'lık tek doz oral linagliptin ile P-glikoproteinin ve CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan ritonavirin 200 mg çoklu oral dozlarının eşzamanlı uygulanması, linagliptinin EAA ile C_{maks} değerlerini sırasıyla, yaklaşık iki ve üç kat arttırmıştır. Genellikle linagliptinin terapötik dozlarında %1'den daha az olan bağlanmamış konsantrasyonları, ritonavir ile birlikte

kullanımdan sonra 4-5 kat artmıştır. Linagliptinin, ritonavir ile birlikte olan ve birlikte olmayan kararlı durum plazma konsantrasyon simülasyonları, maruziyetteki artışın birikimde artış ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Linagliptin farmakokinetiğindeki bu değişiklikler klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle, diğer P-glikoprotein/CYP3A4 inhibitörleri ile klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez.

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

Sülfonilüre grubu ilaçlar: 5 mg linagliptin ile eşzamanlı olarak tek doz 1,75 mg glibenklamid (gliburid) uygulaması, linagliptinin kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

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

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

Sülfonilüre grubu ilaçlar: 5 mg çoklu oral dozlarda linagliptin ile tek doz oral 1,75 mg glibenklamidin (gliburid) eş zamanlı kullanılması, glibenklamidin EAA ve C_{maks} değerlerinin her ikisinde de klinik olarak anlamlı olmayan %14 oranında bir azalma ile sonuçlanmıştır. Glibenklamid asıl olarak CYP2C9 ile metabolize olduğundan, bu veriler aynı zamanda linagliptinin bir CYP2C9 inhibitörü olmadığı sonucunu da desteklemektedir. Glibenklamid gibi asıl olarak CYP2C9 ile elimine edilen diğer sülfonilüre grubu ilaçlarla (örneğin; glipizid, tolbutamid ve glimepirid) klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmez.

Digoksin: Sağlıklı gönüllülerde 5 mg çoklu günlük dozlarda linagliptinin, 0,25 mg çoklu dozlarda digoksin ile eşzamanlı uygulanmasının digoksinin farmakokinetiği üzerinde bir etkisi olmamıştır. Yani linagliptin, *in vivo* olarak, P-glikoprotein tarafından yönetilen transportun bir inhibitörü değildir.

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

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

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:
RAYENTA için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonal/ fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3)
Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Bir önlem olarak gebe kadınlarda RAYENTA kullanımından kaçınılması tercih edilmelidir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite:
Linagliptin ile insan fertilitesi üzerine bir çalışma yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarında fertilite açısından direkt veya indirekt zararlı etki görülmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Plasebo kontrollü çalışmalara ait havuz analizinde, plasebo alan hastalardaki genel advers olay insidansı, linagliptin 5 mg ile ortaya çıkanlarla benzer bulunmuştur (%63,4 ve %59,1). Advers olaylara bağlı olarak tedaviyi kesen hasta sayısı, plasebo ile tedavi edilen grupta, linagliptin 5 mg grubuna göre daha yüksektir (%4,3 ve %3,4).

Linagliptin+metformin+sülfonilüre üçlü kombinasyon tedavisi ile en sık gözlenen advers reaksiyon %14,8 ile hipoglisemi olurken bu oran plasebo grubunda %7,6'dır.

Plasebo kontrollü çalışmalarda, linagliptin uygulanan hastaların %4,9'u advers etki olarak "hipoglisemi" yaşamıştır. Bu advers etkilerin %4'ü hafif ve %0,9'u orta derecede ve %0,1'i şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. Pankreatit, linagliptine randomize edilen hastalarda daha sık bildirilmiştir (linagliptin alan 6.580 hastada 7 olaya karşılık, plasebo alan 4.383 hastada 2 olay).

Advers reaksiyonların çizelgeli listesi:
Arka plan tedavilerin advers reaksiyonlar üzerindeki etkileri nedeniyle (ör: hipoglisemi üzerine), advers reaksiyonlar, ilgili tedavi rejimine göre analiz edilmiştir (monoterapi, metformin tedavisine ekleme tedavisi olarak, metformin+sülfonilüre tedavisine ek olarak, insülin tedavisine ek olarak).

Plasebo kontrollü çalışmalar, linagliptinin aşağıdaki şekilde kullanıldığı çalışmaları içermektedir:

- 4 haftaya kadar kısa dönemli süreyle monoterapi
- ≥12 hafta süreli monoterapi
- Metformin tedavisine ekleme tedavisi olarak
- Metformin+sülfonilüre tedavisine ekleme tedavisi olarak
- Metformin ve empagliflozin tedavisine ekleme tedavisi olarak
- Metformin ile birlikte olan veya olmayan insülin tedavisine ekleme tedavisi olarak

Çift kör çalışmalarda monoterapi veya ekleme tedavisi şeklinde 5 mg linagliptin alan hastalarda bildirilmiş olan advers reaksiyonlar, sistem organ sınıflamasına ve MedDRA terminolojisine göre sınıflandırılmış ve aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo 1).

Advers etkiler mutlak sıklıklarına göre listelenmiştir:
Sıklık şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000), çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1 - Klinik çalışmada monoterapi veya ekleme tedavisi olarak 5 mg linagliptin alan hastalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem Organ Sınıfı **Advers etki**	**Advers reaksiyonların sıklığı**
Enfeksiyon ve enfestasyonlar	
Nazofarenjit	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Hipersensitivite (örneğin, bronşiyal hiperreaktivite)	Yaygın olmayan
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Hipoglisemi[1]	Çok yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar	
Öksürük	Yaygın olmayan
Gastrointestinal hastalıklar	
Pankreatit	Seyrek[#]
Konstipasyon[2]	Yaygın olmayan
Deri ve derialtı doku hastalıkları	
Anjiyoödem*	Seyrek
Ürtiker *	Seyrek

Döküntü*	Yaygın olmayan
Büllöz pemfigoid	Seyrek#
Araştırmalar	
Amilaz artışı	Yaygın olmayan
Lipaz artışı**	Yaygın

*Pazarlama sonrasında elde edilen deneyimlere dayanır
**Klinik araştırmalarda >3 x ULN gözlenen lipaz artışlarına dayanır
Linagliptin kardiyovasküler ve renal güvenlilik çalışmasına (CARMELINA) dayanır, aşağıya da bakınız.
[1]Metformin+sülfonilüre kombinasyonu ile gözlenmiş olan advers reaksiyon
[2]İnsülin kombinasyonu ile gözlenmiş olan advers reaksiyon

Linagliptin kardiyovasküler ve renal güvenlilik çalışması (CARMELINA)
CARMELINA çalışması, tespit edilmiş makrovasküler veya renal hastalık öyküsü ile kardiyovasküler riskin yüksek olduğu kanıtlanmış Tip 2 diyabet hastalarında, plaseboya karşı linagliptinin kardiyovasküler ve renal güvenliliğini değerlendirmiştir (bkz. bölüm 5.1). Bu çalışma, linagliptin (5 mg) ile tedavi edilen 3.494 hastayı ve plasebo ile tedavi edilen 3.485 hastayı kapsar. Her iki tedavi de, HbA1c ve KV risk faktörleri için bölgesel standartları hedefleyen standart bakımlara eklenmiştir. Linagliptin alan hastalardaki genel advers olay ve ciddi advers olay insidansı plasebo alan hastalarla benzerdir. Bu çalışmadan elde edilen güvenlilik verileri, linagliptinin önceden bilinen güvenlilik profili ile tutarlıdır.

Tedavi edilmiş grupta, şiddetli hipoglisemik olaylar (yardım gerektiren) linagliptin grubundaki hastaların %3'ünde ve plasebo grubundaki hastaların %3,1'inde bildirilmiştir. Başlangıçta sülfonilüre kullanan hastalar arasında şiddetli hipoglisemi insidansı, linagliptin grubunda %2 ve plasebo grubunda %1,7'dir. Başlangıçta insülin kullanan hastalar arasında ise şiddetli hipoglisemi insidansı linagliptin grubunda %4,4 ve plasebo grubunda %4,9'dur.

Genel çalışma gözlem döneminde, linagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,1'inde tanısı doğrulanmış akut pankreatit bildirilmiştir.

CARMELINA çalışmasında, linagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde büllöz pemfigoid bildirilirken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda hiç bildirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

Tedavi:
Bir doz aşımı halinde, genel destekleyici önlemlerin (örneğin; absorbe olmayan materyalin

gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması, klinik monitorizasyon ve gereken klinik önlemlerin uygulanması) uygulanması düşünülmelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

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

Klinik etkililik ve güvenlilik:
5.239 Tip 2 diyabetli hastayı kapsayan ve bunlardan 3.319 hastanın linagliptin aldığı 8 adet Faz III randomize kontrollü çalışmada, etkililik ve güvenlilik değerlendirilmiştir. Çalışmalarda linagliptin tedavisi alan 65 yaş ve üzerinde 929, hafif renal bozukluğu olan 1.238 ve orta dereceli renal bozukluğu olan 143 hasta vardır. Günde bir kez linagliptin uygulaması, vücut ağırlığında klinik olarak belirgin bir değişiklik yapmadan glisemik kontrolü klinik olarak anlamlı düzeyde iyileştirmiştir. Cinsiyet, yaş, renal bozukluk ve vücut kütle indeksi (VKİ) dahil farklı alt gruplar arasında glikozillenmiş hemoglobin A1c (HbA1c) düzeyindeki düşmeler benzer oranlardadır. HbA1c başlangıç değerlerinin daha yüksek olduğu durumlarda HbA1c düzeyinde düşme daha fazladır. Havuzda toplanmış çalışmalara ait verilerin analizinde, HbA1c düzeylerindeki düşmelerin Asyalı hastalarla (%0,8), beyaz ırktan olan hastalar (%0,5) arasında anlamlı şekilde farklı olduğu tespit edilmiştir.

Metformin tedavisi için uygun olmayan hastalarda linagliptin monoterapisi
Linagliptin monoterapisinin etkililiği ve güvenliliği, 24 hafta süreli çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Günde bir kez 5 mg linagliptin ile yapılan tedavi, HbA1c bazal değeri yaklaşık %8 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzelmeler (plasebo ile karşılaştırıldığında -%0,69 değişiklik) sağlamıştır. Linagliptin aynı zamanda, plasebo ile karşılaştırıldığında, açlık plazma glukoz (AKŞ) ve yemekten 2 saat sonraki tokluk glukoz (PPG) düzeylerinde de anlamlı düzelmeler oluşturmuştur. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzerdir.

Linagliptin monoterapisinin etkililiği ve güvenliliği, metformin tedavisi intolerans nedeni ile

uygun olmayan veya böbrek bozukluklarına bağlı olarak kontrendike olan hastalarda yapılan 18 hafta süreli çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada da değerlendirilmiştir. Linagliptin tedavisi, ortalama HbA1c bazal değeri yaklaşık %8,09 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzelmeler (plasebo ile karşılaştırıldığında -%0,57 değişiklik) sağlamıştır. Linagliptin açlık plazma glukoz (AKŞ) düzeyinde de, plasebo ile karşılaştırıldığında, anlamlı düzelmeler oluşturmuştur. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzerdir.

Metformin tedavisine eklenen linagliptin tedavisi
Metformin ile linagliptin kombinasyonunun etkililiği ve güvenliliği 24 hafta süreli çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Linagliptin tedavisi, HbA1c ortalama bazal değeri yaklaşık %8 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzelmeler (plasebo ile karşılaştırıldığında -%0,64 değişiklik) sağlamıştır. Linagliptin aynı zamanda, plasebo ile karşılaştırıldığında, açlık plazma glukoz (AKŞ) ve yemekten 2 saat sonraki tokluk glukoz (PPG) düzeylerinde de anlamlı düzelmeler oluşturmuştur. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzerdir.

Metformin ve sülfonilüre kombine tedavisine eklenen linagliptin tedavisi
Metformin ve sülfonilüre kombine tedavisinin yeterli olmadığı hastalarda, 5 mg linagliptin tedavisinin etkililiği ve güvenliliği 24 hafta süreli, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Linagliptin tedavisi, HbA1c ortalama bazal değeri yaklaşık %8,14 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzelme (plasebo ile karşılaştırıldığında -%0,62 değişiklik) sağlamıştır. Linagliptin aynı zamanda, plasebo ile karşılaştırıldığında, açlık plazma glukoz (AKŞ) ve yemekten 2 saat sonraki tokluk glukoz (PPG) düzeylerinde de anlamlı düzelmeler oluşturmuştur.

Metformin ve empagliflozin kombine tedavisine eklenen linagliptin tedavisi
Metformin ve empagliflozin (10 mg (n=247) ya da 25 mg (n=217)) ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda, 5 mg linagliptinin ekleme tedavisi şeklinde 24 hafta süreyle verilmesi, uyarlanmış ortalama HbA1c değerlerinde, başlangıca göre sırası ile, -%0,53 (ekleme olarak verilen plasebo tedavisine göre anlamlı farklılık -%0,32 (%95 GA -0,52, -0,13) ve -%0,58 (ekleme olarak verilen plasebo tedavisine göre anlamlı farklılık -%0,47 (%95 GA -0,66, -0,28) oranında düşme sağlamıştır. Başlangıç HbA1c ≥ %7 olan ve 5 mg linagliptin ile tedavi edilen hastaların, plasebo ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bir oranı, hedef HbA1c değeri olan < %7'ye ulaşmıştır.

İnsülin tedavisine eklenen linagliptin tedavisi
Tek başına insülin veya insülinin metformin ve/veya pioglitazon ile kombinasyonu tedavisine eklenen 5 mg linagliptinin etkililiği ve güvenliliği, 24 hafta süreli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Linagliptin, ortalama başlangıç değeri %8,3 olan HbA1c değerlerinde anlamlı iyileşmeler oluşturmuştur (plasebo ile karşılaştırıldığında -%0,65). Linagliptin, aynı zamanda, açlık plazma glukoz seviyesi (AKŞ) üzerinde de anlamlı iyileştirme sağlamış ve plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların daha büyük bir kısmı hedef HbA1c düzeyi olan <%7 değerini sağlamıştır. Bu değere stabil bir insülin dozu (40,1 IU) ile ulaşılmıştır. Vücut ağırlığı gruplar arasında anlamlı bir fark göstermemiştir. Plazma lipidleri üzerindeki etki ihmal edilebilir düzeydedir. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzerdir (linagliptin: %22,2, plasebo: %21,2).

Metformin tedavisine eklenen linagliptinin 24 aylık verilerinin glimepirid ile karşılaştırılması
Metformin monoterapisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda yapılan bir çalışmada, tedaviye 5 mg linagliptin veya glimepirid (ortalama doz 3 mg) eklenmesinin etkililiği ve güvenliliği karşılaştırılmıştır. Ortalama bazal HbA1c değeri %7,69 olan hastalarda, HbA1c düzeyindeki ortalama düşmeler; linagliptin ile -%0,16 ve glimepirid ile -%0,36 olarak saptanmıştır, ortalama tedavi farklılığı %0,2'dir (%97,5 GA: 0,09, 0,299). Hipoglisemi insidansı, linagliptin grubunda (%7,5) glimepirid grubuna (%36,1) göre anlamlı olarak daha düşüktür. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda vücut ağırlığında başlangıç değerlerine göre anlamlı bir ortalama azalma gözlenmiş, buna karşılık glimepirid uygulanan hastaların vücut ağırlığında başlangıç değerlerine göre anlamlı bir artış olmuştur (-1,39'a karşılık +1,29 kg).

Şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda tedaviye linagliptin eklenmesi, 12 hafta süreli plasebo kontrollü veriler (stabil mevcut tedavi) ve 40 hafta süreli plasebo kontrollü uzatma (uyarlanabilir mevcut tedavi)
Linagliptinin etkililiği ve güvenliliği, şiddetli renal bozukluğu olan Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan 12 hafta süreli bir çift kör çalışmada plaseboya karşı çalışılmıştır. Çalışma sırasında daha önce uygulanmakta olan glisemi tedavileri stabil tutulmuştur. Hastaların çoğunluğu (%80,5) mevcut tedavi, tek başına veya sülfonilüre, glinid ve pioglitazon gibi diğer oral antidiyabetiklerle kombine olarak insülin kullanmaktaydı. Daha sonra, uygulanmakta olan antidiyabetiklerin doz ayarlamalarına izin verilen 40 haftalık bir izleme dönemi uygulanmıştır.

Linagliptin tedavisi, HbA1c ortalama bazal değeri yaklaşık %8,2 olan hastalarda HbA1c düzeylerinde anlamlı düzelmeler (12 haftanın sonunda, plasebo ile karşılaştırıldığında, -%0,59 değişiklik) sağlamıştır. 52 haftanın sonunda HbA1c'de plaseboya göre gözlenen değişiklik oranı -%0,72'dir.

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

Tip 2 diyabeti olan yaşlı kişilerde (≥70 yaş) ekleme tedavisi olarak linagliptin
Tip 2 diyabeti olan daha yaşlı kişilerde (≥70 yaş) linagliptin tedavisinin etkililiği ve güvenliliği 24 hafta süreli çift kör bir çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar, arka plan tedavisi olarak metformin ve/veya sülfonilüre ve/veya insülin tedavisi almıştır. Alınmakta olan antidiyabetik ilaçların dozu ilk 12 hafta süresince stabil tutulmuş ve sonrasında doz ayarlamalarına izin verilmiştir. Linagliptin, %7,8 olan bazal HbA1c düzeylerinde anlamlı iyileşmeler oluşturmuştur (24 hafta sonra, plasebo ile karşılaştırıldığında -%0,64 değişiklik). Linagliptin, aynı zamanda, açlık plazma glukozunda (AKŞ) da plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı iyileştirmeler göstermiştir. Vücut ağırlığı, gruplar arasında anlamlı şekilde değişmemiştir.

Linagliptin kardiyovasküler ve renal güvenlilik çalışması (CARMELINA)
CARMELINA, tespit edilmiş makrovasküler veya renal hastalık öyküsü ile KV riskinin arttığı kanıtlanmış olan 6.979 Tip 2 diyabet hastasında yürütülmüş bir randomize çalışmadır. Bu hastalar, bölgesel HbA1c, KV risk faktörleri ve renal hastalığın bölgesel standartlarını hedef alan standart bakıma ek olarak, 5 mg linagliptin (3.494) veya plasebo (3.485) ile tedavi edilmiştir. Çalışma popülasyonu, 75 yaş ve üzerinde 1.211 (%17,4) hastayı ve renal yetmezliği bulunan 4.348 (%62,3) hastayı kapsamıştır. Popülasyonun yaklaşık %19'unun eGFR değeri ≥45-<60 mL/dk/L,73 m^2, %28'inin eGFR değeri ≥30-<45 mL/dk/L,73 m^2 ve %15'inin eGFR

değeri <30 mL/dk/L,73 m^2'dir.
Başlangıçtaki ortalama HbA1c değeri %8'dir.

Çalışma, ilk kardiyovasküler ölümün görülmesi veya fatal olmayan miyokard infarktüsü (MI) veya fatal olmayan inmenin (3P-MACE) bileşimi olan primer kardiyovasküler sonlanım noktasında non-inferioriteyi göstermek için tasarlanmıştır. Renal bileşik sonlanım noktası, renal ölüm veya uzun süreli son dönem böbrek hastalığı veya eGFR düzeyinde devamlı olarak %40 veya daha fazla azalma şeklinde tanımlanmıştır.

Medyan 2,2 yıl süreli takip süresinden sonra, linagliptinin uygulamakta olan bakıma eklenmesi ile majör advers kardiyovasküler olay veya renal olay riski artmamıştır. Tip 2 diyabeti olan ve linagliptin kullanmayan hastalardaki normal bakımla karşılaştırıldığında, kararlaştırılmış ek sonlanım noktası olan kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış riskinde bir artış olmamıştır (bkz. Tablo 2).

Tablo 2 - CARMELINA çalışmasında tedavi gruplarına göre kardiyovasküler ve renal sonlanımlar

	Linagliptin 5 mg		**Plasebo**		**Tehlike oranı**
	Hasta sayısı (%)	İnsidans oranı/1.000 hasta yılı	Hasta sayısı (%)	İnsidans oranı/1.000 hasta yılı	(%95 GA)
Hasta sayısı	3494		3485		
Primer KV bileşik sonlanım (Kardiyovasküler ölüm, non-fatal MI, non-fatal inme)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89,1,17)**
Sekonder renal bileşik sonlanım (Renal ölüm, SDBH, eGFR değerlerinde sürekli olarak %40 düşme)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Tüm nedenlere bağlı ölüm	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48	0,98 (0,84, 1,13)
KV ölüm	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış	209 (6)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,9 (0,74, 1,08)

**Tehlike oranı için %95 GA'nın üst sınırının 1,3'ten daha düşük olduğunu göstermek üzere daha aşağı olmama testi
SDBH: Son dönem böbrek hastalığı

Albuminüri progresyonu (normoalbuminüriden mikroalbuminüriye veya makroalbuminüriye değişiklik veya mikroalbuminüriden makroalbuminüriye değişiklik) için yapılan analizlerde, tahmin edilen tehlike oranı, linagliptin için, plaseboya karşı, 0,86'dır (%95 GA, 0,78-0,95).

Linagliptin kardiyovasküler güvenlilik çalışması (CAROLINA)
CAROLINA, artmış KV riski olan veya saptanmış komplikasyonları bulunan erken Tip 2 diyabeti olan 6.033 hastada yürütülmüş bir randomize çalışmadır. Hastalar, HbA1c ve KV risk faktörlerinin bölgesel standartlarını hedef alan standart bakıma (hastaların %83'ünde metforminle mevcut tedavi dahil) ek olarak linagliptin 5 mg (3.023) veya glimepirid 1-4 mg (3.010) ile tedavi edilmiştir. Çalışma popülasyonunun ortalama yaşı 64'tür ve 2.030 hasta (%34) ≥70 yaşındadır. Çalışma popülasyonu, kardiyovasküler hastalığı bulunan 2.089 (%35) hasta ve böbrek yetmezliği olan (başlangıçtaki eGFR değeri <60 mL/dk/L,73m^2) 1.130 (%19) hastayı içermektedir. Başlangıçtaki ortalama HbA1c değeri %7,15'tir.

Çalışma, kardiyovasküler ölüm veya fatal olmayan miyokard infarktüsü (MI) veya fatal olmayan inmenin (3P-MACE) ilk ortaya çıkmasının bileşimi olan primer kardiyovasküler sonlanım noktası için, daha aşağı olmama (non-inferiorite) durumunu göstermek üzere tasarlanmıştır.

Medyan 6,25 yıl olan takip süresinden sonra, linagliptin, glimepiride göre, majör kardiyovasküler olay riskini arttırmamıştır (bkz. Tablo 3). Sonuçlar, metformin kullanan veya kullanmayan hastalarda tutarlıdır.

Tablo 3 - CAROLINA çalışmasında tedavi grubuna göre majör kardiyovasküler olaylar (MACE) ve mortalite

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid(1-4 mg)		Tehlike oranı
	Hasta sayısı(%)	İnsidans oranı /1.000 hasta yılı	Hasta sayısı(%)	İnsidans oranı /1.000 hasta yılı	(%95 GA)
Hasta sayısı	3.023		3.010		
Primer KV bileşik sonlanım (Kardiyovasküler ölüm, non-fatal MI, non-fatal inme)	356 (11,8)	20,7	362 (12)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Tüm nedenlere bağlı ölüm	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
KV ölüm	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1 (0,81, 1,24)
Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

** Tehlike oranı için %95 GA'nın üst sınırının 1,3'ten daha düşük olduğunu göstermek üzere daha aşağı olmama testi

Tüm tedavi dönemi için (medyan tedavi süresi 5,9 yıl), orta veya şiddetli hipoglisemisi olan hasta oranı linagliptin için %6,5 ve glimepirid için %30,9'dur, linagliptin alan hastaların %0,3'ünde ve glimepirid alan hastaların %2,2'sinde şiddetli hipoglisemi ortaya çıkmıştır.

Pediyatrik popülasyon
Avrupa İlaç Ajansı, Tip 2 diyabetli pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt kümesinde linagliptin ile yapılan çalışmaların sonuçlarının verilmesi zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım ile ilgili bilgiler için bölüm 4.2'ye bakınız).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Linagliptinin farmakokinetik özellikleri sağlıklı kişilerde ve Tip 2 diyabetli hastalarda kapsamlı şekilde incelenmiştir. Sağlıklı gönüllülere veya hastalara 5 mg dozda oral linagliptin uygulanmasından sonra hızla absorbe edilir, doruk plazma konsantrasyonuna (medyan T_{maks}) uygulamadan sonra 1,5 saatte ulaşılır.

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

Linagliptinin 5 mg tekrarlanan oral dozlarıyla ortaya çıkan birikimi için etkili yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir. Günde bir kez 5 mg linagliptin uygulanmasından sonra kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 3. dozdan sonra ulaşılır. İlk dozla karşılaştırıldığında, kararlı durumda uygulanan 5 mg dozları takiben linagliptinin EAA değerinde yaklaşık %33 artış olmuştur. Linagliptin EAA'nın denek-içi ve denekler-arası varyasyon katsayısı küçüktür (sırası ile %12,6 ve %28,5). Linagliptinin DPP-4'e konsantrasyon-bağımlı olarak bağlanması nedeniyle, linagliptinin total maruziyete dayalı farmakokinetiği doğrusal değildir. Nitekim, linagliptinin total plazma EAA değeri, dozla orantılı olandan daha az artış gösterirken, bağlı olmayan EAA kabaca dozla orantılı şekilde artar. Linagliptinin farmakokinetiği, sağlıklı kişiler ve Tip 2 diyabetli hastalarda çoğunlukla benzerdir.

Genel özellikler

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

Dağılım:
Doku bağlanmasının bir sonucu olarak, sağlıklı kişilere intravenöz tek doz 5 mg linagliptin uygulanması ile kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi yaklaşık 1.110 litredir. Bu durum linagliptinin dokulara geniş ölçüde yayıldığını gösterir. Linagliptinin plazma proteinlerine bağlanması konsantrasyon bağımlıdır, linagliptinin artan konsantrasyonlarıyla DPP-4'e bağlanmasının doyurulabilir olduğunu yansıtan şekilde, 1 nmol/L'de yaklaşık %99'dan, ≥30 nmol/L'de %75-89'a azalır. DPP-4'ün tamamen doymuş olduğu yüksek konsantrasyonlarda, linagliptinin %70-80'i DPP-4 dışındaki diğer plazma proteinlerine bağlanmıştır, dolayısıyla %20-30'u plazmada serbest halde bulunmuştur.

Biyotransformasyon:
10 mg dozda oral [^{14}C] linagliptin uygulanmasından sonra radyoaktivitenin yaklaşık %5'i idrarla

atılmıştır. Linagliptin eliminasyonunda metabolizmanın rolü daha az önemlidir. Kararlı durumda, linagliptinin bir ana metaboliti, %13,3'lük rölatif maruziyet ile tespit edilmiştir. Bu metabolit, farmakolojik olarak inaktiftir ve linagliptinin plazma DPP-4 inhibitör aktivitesine katkısı yoktur.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Linagliptinin DPP-4'e konsantrasyon-bağımlı olarak bağlanması nedeniyle, linagliptinin total maruziyete dayalı farmakokinetiği doğrusal değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

CrCl = (140 – yaş) x ağırlık/72 x serum kreatinin [x 0,85 (kadınlar için)].

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

Kararlı durum koşulları altında, hafif derecede renal bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kişiler arasında linagliptin maruziyeti karşılaştırılabilir bulunmuştur. Orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda, kontrole göre maruziyette orta düzeyde (yaklaşık 1,7 kat) bir artış gözlenmiştir. Şiddetli renal bozukluğu olan T2DM'li hastalarda maruziyet, normal renal fonksiyonlu T2DM'li hastalara göre yaklaşık 1,4 kat artmıştır. SDBH olan hastalarda linagliptin EEA değeri için kararlı durum öngörüleri, orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarla karşılaştırılabilir maruziyeti göstermiştir. Ek olarak, linagliptinin hemodiyaliz veya peritonal diyaliz ile terapötik olarak anlamlı düzeylerde elimine edilmesi beklenmemektedir. Dolayısı ile renal bozukluğun herhangi bir derecesi için linagliptin dozunun ayarlaması gerekli değildir.

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

Vücut kütle indeksi (VKİ):
VKİ'ye dayalı olarak doz ayarlaması gerekli değildir. Faz I ve II verilerinin popülasyon

farmakokinetiği analizlerine dayanarak, VKİ'nin linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Ruhsat öncesi klinik çalışmalar 40 kg/m^2 VKİ değerlerine kadar yapılmıştır.

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

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

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik bir Faz II çalışması, Tip 2 diabetes mellitusu olan çocuklarda ve adolesanlarda (≥10 - <18 yaş) 1 mg ve 5 mg linagliptinin farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini incelemiştir. Gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar erişkin gönüllülerde bulunan yanıtlarla uyumludur. Linagliptin 5 mg, linagliptin 1 mg'a çukur DPP-4 inhibisyonu bağlamında üstünlük göstermiş (%72'ye karşı %32, p=0,005) ve başlangıç HbA1c değerinden uyarlanmış ortalama değişiklik bağlamında sayısal olarak daha fazla düşme (-%0,63'e karşılık -%0,48, anlamlı değil) oluşturmuştur. Veri setinin sınırlı yapısına bağlı olarak sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

Irk:
Irka dayalı doz ayarlaması gerekmez. Beyaz, Hispanik, Afrika ve Asya orjinli hastaları kapsayan mevcut farmakokinetik verilerin bütünsel analizine dayanarak, linagliptinin plazma konsantrasyonları üzerinde ırkın açık bir etkisi yoktur. Ek olarak, Japon, Çinli ve Beyaz sağlıklı gönüllülerde yapılan Faz I çalışmalarda linagliptinin farmakokinetik özellikleri benzer bulunmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsan maruziyetinin 300 katından daha yüksek tekrarlanan dozlarda linagliptin ile fare ve sıçanlarda toksisitenin ilk hedef organları karaciğer, böbrekler ve gastrointestinal kanaldır. Sıçanlarda, üreme organları, tiroid ve lenfoid organlar üzerindeki etkiler, insan maruziyetinin 1500 katı dozlarda görülmüştür. Köpeklerde orta dozlarda, sekonder olarak kardiyovasküler değişikliklere neden olan güçlü pseudo alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu değişiklikler köpeklere spesifik olarak kabul edilmiştir. İnsan maruziyetinin 450 katı dozlarda *Cynomolgus* maymunlarda, toksisite açısından hedef organlar karaciğer, böbrekler, mide, üreme organları, timus, dalak ve lenf nodlarıdır. Bu maymunlarda, insan maruziyetinin 100 katı dozlarda major bulgu mide iritasyonudur.

Linagliptin ve ana metabolitinin genotoksik potansiyeli yoktur.

Sıçanlarda ve farelerde yapılan oral, 2 yıllık karsinojenite çalışmalarında sıçanlarda veya erkek farelerde karsojenite ile ilgili kanıt bulunmamıştır. En yüksek dozda (insan maruziyetinin 200 katından fazla) sadece dişi farelerde malign lenfoma insidansı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu durum insanlar için geçerli olarak kabul edilmemiştir (açıklama: Tedavi ile

ilişkisiz, ancak arka plan insidansının büyük oranda değişken olmasına bağlı olarak). Bu çalışmalara dayanarak insanlarda karsinojenite endişesi bulunmamaktadır.

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

Tavşanlarda insan maruziyetinin 1000 katından fazla maruziyetlerde teratojenik etki gözlenmemiştir. Tavşanlarda embriyo fetal toksisite için NOAEL insan maruziyetinin 78 katıdır, maternal toksisite için ise insan maruziyetinin 2,1 katıdır. Bu nedenle, linagliptinin terapötik dozlarında insanlarda üremeyi etkilemesi beklenmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Kopovidon
Mısır nişastası
Magnezyum stearat
Hipromelloz
Titanyum dioksit
Makrogol
Talk
Kırmızı demir oksit

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanmaz.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, 30 tabletlik Poliamid/Al/PVC/Al folyo blister ambalajda, kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, "Atık Yönetimi Yönetmeliği" hükümlerine uygun olarak imha edilmelidir.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre, Şehircilik ve İklim Değişikliği Bakanlığı'nca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

BİLİM İLAÇ SAN. ve TİC. A.Ş.
Beyoğlu-İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2023/329

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.08.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ