KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız bölüm "4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması".

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LİNAZEP PLUS 2,5 mg/1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet 2,5 mg linagliptin ve 1000 mg metformin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bikonveks oval, açık pembe renkli film kaplı tablettir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Erişkin Tip 2 diabetes mellitus hastalarının tedavisinde:

LİNAZEP PLUS, tek başına linagliptin veya metformin maksimal dozuna rağmen veya halen linagliptin ve metformin kombinasyonu tedavisi altında iken diyet ve egzersiz yapan hastalarda glisemik kontrol sağlanamadığı durumlarda endikedir.

LİNAZEP PLUS, metformin ve bir insülin salgılatıcı oral antidiyabetiklerin tolere edilebilecek maksimum dozları ile yeterli kontrol sağlanamayan erişkin hastalarda, diyet ve egzersize ek tedavi olarak bir insülin salgılatıcı oral antidiyabetik ile kombine şekilde (yani üçlü kombinasyon tedavisi) kullanılmak üzere endikedir.

LİNAZEP PLUS, tek başına insülin ve metforminin yeterli glisemik kontrol sağlayamadığı erişkin hastalarda, glisemik kontrolü sağlamak amacıyla, diyet ve egzersize ek olarak insülin ile kombine tedavi şeklinde (yani üçlü kombinasyon tedavisi) uygulanmak üzere endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Normal renal fonksiyonu olan yetişinler (GFR ≥90 mL/dk)

LİNAZEP PLUS ile antihiperglisemik tedavinin dozu, hastanın mevcut tedavi rejimine, etkililiğine ve tolerabilitesine göre bireysel olarak düzenlenmelidir. Ancak, günlük maksimum önerilen doz olan linagliptin 5 mg ve metformin hidroklorür 2.000 mg aşılmamalıdır.

Metformin monoterapisinin tolere edilebilecek maksimum dozu ile yeterli derecede kontrol sağlanamayan hastalar:
Tek başına metformin ile yeterli derecede kontrol sağlanamayan hastalarda, LİNAZEP PLUS olağan başlangıç dozu, halen kullanılmakta olan metformin dozuna ek olarak, günde iki kez 2,5 mg linagliptin (toplam günlük doz 5 mg) uygulanacak şekilde olmalıdır.

Linagliptin ile metforminin eş zamanlı kullanımından LİNAZEP PLUS tedavisine geçen hastalar:
Bu hastalarda LİNAZEP PLUS, halen kullanılmakta olan linagliptin ve metformin dozunu sağlayacak şekilde başlanmalıdır.

Metformin ve bir insülin salgılatıcı oral antidiyabetiğin tolere edilebilecek maksimum dozu şeklindeki ikili kombinasyonu ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalar:
Bu hastalarda LİNAZEP PLUS dozu, günde iki kez 2,5 mg linagliptin (toplamda günlük doz 5 mg) ile halen kullanılmakta olan metformin dozuna benzer bir dozu sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Linagliptin+metformin hidroklorür, bir insülin salgılatıcı oral antidiyabetik ile kombinasyon şeklinde kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük bir insülin salgılatıcı oral antidiyabetik dozunun kullanılması gerekli olabilir (bk. Bölüm 4.4).

İnsülin ve tolere edilebilecek maksimum dozdaki metforminin ikili kombinasyonu ile yeterince kontrol edilemeyen hastalar:
LİNAZEP PLUS dozu, günde iki kez 2,5 mg linagliptin (toplam günlük doz 5 mg) ve halen kullanılmakta olan metformin dozuna benzer bir doz sağlamalıdır. Linagliptin+metformin hidroklorür, insülin ile kombinasyon halinde kullanıldığında, hipoglisemi riskini azaltmak için daha düşük bir insülin dozu gerekli olabilir (bk. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:
LİNAZEP PLUS, metformine bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal advers reaksiyonları azaltmak amacıyla, günde iki kez yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Tüm hastalar, karbohidrat alımını gün içinde yeterli şekilde dağıtılmış şekilde ayarlayarak diyetlerine devam etmelidir. Kilo fazlalığı olan hastalar, kalorisi kısıtlı diyetlerini sürdürmelidirler.

Bir doz unutulursa hasta hatırlar hatırlamaz ilacını almalıdır. Bununla birlikte, aynı zamanda çift doz kullanılmamalıdır. Böyle bir durumda unutulan doz atlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:
GFR, metformin içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce ve sonrasında yılda en az bir kez değerlendirilmelidir. Böbrek fonksiyonları, renal bozukluğun daha fazla ilerlemesi riski ile karşı karşıya olan hastalarda ve yaşlılarda daha da sık bir şekilde (örneğin, 3-6 ayda bir) değerlendirilmelidir.

GFR<60 mL/dk olan hastalarda, metformin tedavisine başlamayı düşünmeden önce laktik asidoz riskini yükseltebilecek faktörler (bk. Bölüm 4.4) gözden geçirilmelidir.

Eğer uygun LİNAZEP PLUS yitiliği mevcut değilse, sabit doz kombinasyonu yerine her bir komponentle ayrı ayrı tedavi yapılmalıdır.

Tablo 1: Renal bozukluğu olan hastalarda pozoloji

GFR mL/dk	Metformin	Linagliptin
60-89	Maksimum günlük doz 3000 mg'dır. Renal fonksiyonların azalmasına bağlı olarak dozun azaltılması düşünülebilir.	Doz ayarlaması gerekmez
45-59	Maksimum günlük doz 2000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.	Doz ayarlaması gerekmez
30-44	Maksimum günlük doz 1000 mg'dır. Başlangıç dozu maksimum dozun en fazla yarısıdır.	Doz ayarlaması gerekmez
<30	Metformin kontrendikedir.	Doz ayarlaması gerekmez

Karaciğer yetmezliği:
Metformin komponenti nedeni ile, karaciğer yetmezliği olan hastalarda LİNAZEP PLUS kullanılması önerilmez (bk. Bölüm 4.3, 5.2). Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda linagliptin/metformin hidroklorür ile klinik deneyim yoktur.

Pediyatrik popülasyon:
0-18 yaş arası çocuklarda ve adolesanlarda linagliptin/metformin hidroklorürün güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
Metformin böbrekler yolu ile atıldığından, LİNAZEP PLUS yaş yükseldikçe daha dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle daha yaşlılarda, metformin ile ilişkili laktik asidozun önlenmesine yardımcı olmak üzere, renal fonksiyonların izlenmesi gerekir (bk. Bölüm 4.3, 4.4). 80 yaşın üzerindeki hastalarda klinik deneyim kısıtlı olduğundan, bu hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddelere veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite
- Herhangi bir akut metabolik asidoz tipi (laktik asidoz, diyabetik ketoasidoz gibi)
- Diyabetik pre-koma
- Şiddetli renal yetmezlik (GFR<30 mL/dk)
- Renal fonksiyonları değiştirme potansiyeli olan akut durumlar (örneğin; dehidratasyon, şiddetli enfeksiyon, şok)

- Doku hipoksisine yol açabilecek hastalıklar (özellikle akut hastalık ya da kötüleşen kronik hastalık), örneğin; dekompanse kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokardiyal infarktüs, şok gibi hastalıklar
- Hepatik yetmezlik, akut alkol intoksikasyonu, alkolizm (bk. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel
LİNAZEP PLUS, Tip 1 diyabeti olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Hipoglisemi
Linagliptin, metformin yanında bir insülin salgılatıcı oral antidiyabetik tedavisine eklendiğinde, hipoglisemi insidansı plaseboya göre artmıştır.

İnsülin salgılatıcı oral antidiyabetiklerin ve insülinin hipoglisemiye yol açtığı bilinmektedir. Bu nedenle, LİNAZEP PLUS bir insülin salgılatıcı oral antidiyabetik ve/veya insülin ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. insülin salgılatıcı oral antidiyabetik veya insülin dozunun azaltılması düşünülebilir (bk. Bölüm 4.2).

Hipoglisemi, tek başına linagliptin, tek başına metformin veya linagliptin+metformin kombinasyonu ile tanımlanan bir advers reaksiyon değildir. Klinik çalışmalarda, hipoglisemi insidans oranları, linagliptin+metformin veya tek başına metformin kullanan hastalarda benzer şekilde düşük bulunmuştur.

Laktik asidoz
Laktik asidoz, en sık şekilde, renal fonksiyonların akut kötüleşmesi, kardiyorespiratuvar hastalık veya sepsis durumlarında ortaya çıkan, çok seyrek görülen, ancak ciddi bir metabolik komplikasyondur. Renal fonksiyonların akut olarak kötüleşmesi halinde metformin birikir ve laktik asidoz riski oluşur. Dehidratasyon (ağır diyare veya kusma, ateş veya sıvı alımının azalması) durumunda LİNAZEP PLUS geçici olarak kesilmeli ve doktora başvurulmalıdır.

Metformin kullanan hastalarda, renal fonksiyonları akut olarak bozabilecek ilaçlarla (antihipertansifler, diüretikler ve NSAİ ilaçlar) tedaviye başlarken dikkatli olunmalıdır. Laktik asidoz için diğer risk faktörleri; iyi kontrol edilmeyen diyabet, ketozis, uzun süreli açlık, aşırı alkol tüketimi, hepatik yetmezlik ve hipoksi ile ilişkili herhangi bir durum ve laktik asidoza yol açabilecek ilaçların eş zamanlı kullanımıdır (bk. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Hastalar ve/veya hastaya bakan kişiler, laktik asidoz riski ile ilgili bilgilendirilmelidir. Laktik asidoz, asidotik dispne, abdominal ağrı, kas krampları, asteni ve hipotermiyi takiben ortaya çıkan koma ile karakterizedir. Şüpheli semptomların ortaya çıkması halinde hasta, metformin almayı durdurmalı ve derhal hastaneye başvurmalıdır. Diagnostik laboratuvar bulguları, kan pH'sinde düşme (<7,35), plazma laktat düzeylerinin 5 mmol/L'nin üzerinde olması, anyon gap değerinde ve laktat/piruvat oranlarında yükselmedir.

İyotlu kontrast madde uygulanması
İyotlu kontrast maddelerin intravasküler uygulanması, kontrasta bağlı nefropatiye ve bunun sonucunda metformin birikmesine sebep olabilir ve laktik asidoz riskini artırabilir. Bu nedenle LİNAZEP PLUS, görüntülemeden önce veya görüntüleme sırasında kesilmeli ve aradan en az

48 saat geçinceye kadar tekrar başlanmamalıdır. Ancak renal fonksiyonlar yeniden değerlendirilip stabil olduğu saptanmışsa tekrar kullanılmaya başlanabilir (bk. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Renal fonksiyonlar
GFR, tedavinin başlamasından önce ve sonrasında düzenli olarak izlenmelidir (bk. Bölüm 4.2). Metformin GFR<30 mL/dk olan hastalarda kontrendikedir ve renal fonksiyonları değiştiren koşulların varlığında tedaviye geçici olarak ara verilmelidir (bk. Bölüm 4.3).

Kardiyak fonksiyon
Kalp yetmezliği olan hastalarda daha fazla hipoksi ve böbrek yetmezliği riski vardır. Stabil kronik kalp yetmezliği olan hastalarda LİNAZEP PLUS kalp ve böbrek fonksiyonları düzenli olarak izlenerek kullanılabilir.

Akut ve stabil olmayan kalp yetmezliği olan hastalarda LİNAZEP PLUS kontrendikedir (bk. Bölüm 4.3).

Cerrahi
LİNAZEP PLUS, metformin hidroklorür içerdiğinden, genel, spinal veya epidural anestezi uygulanarak yapılacak cerrahi sırasında LİNAZEP PLUS tedavisi kesilmelidir. LİNAZEP PLUS tedavisine, operasyondan en az 48 saat sonra veya oral beslenmenin yeniden başlanmasından ve sadece renal fonksiyonların yeniden değerlendirilmesi sonucunda stabil olarak saptanmasından sonra tekrar başlanabilir.

Yaşlı hastalar
80 yaşında ve daha yaşlı hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır (bk. Bölüm 4.2).

Daha önce kontrol altında olan Tip 2 diyabetli hastaların klinik durumunda değişiklik
LİNAZEP PLUS, metformin içerdiğinden, LİNAZEP PLUS ile daha önce iyi bir şekilde kontrol altında olan Tip 2 diyabetli bir hastada laboratuvar değerlerinde anormallikler veya klinik hastalık (özellikle şüpheli ve iyi tanımlanamayan hastalık) gelişirse, hasta derhal ketoasidoz veya laktik asidoz bulguları açısından değerlendirilmelidir. Değerlendirmede, serum elektrolitleri ve ketonlar, kan glukoz ve eğer endike ise, kan pH değeri, laktat, piruvat ve metformin düzeyleri incelenmelidir. Herhangi bir formda asidoz ortaya çıkarsa, LİNAZEP PLUS tedavisi derhal durdurulmalı ve diğer uygun düzeltici önlemler başlatılmalıdır.

Akut pankreatit
DPP-4 inhibitörlerinin kullanımı akut pankreatit riski ile ilişkilendirilmiştir. Linagliptin için pazarlama sonrası deneyimlerde, akut pankreatit advers reaksiyon vakaları spontan olarak bildirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları konusunda bilgilendirilmelidir. Pankreatitten şüpheleniliyorsa, LİNAZEP PLUS kesilmelidir. Şayet akut pankreatit doğrulanırsa LİNAZEP PLUS tedavisine tekrar başlanmamalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Artralji
DPP-4 inhibitörü 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
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. LİNAZEP PLUS kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erozyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse LİNAZEP PLUS derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Linagliptin/metformin hidroklorür ile etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir. Bununla birlikte, bu tip çalışmalar linagliptin/metformin hidroklorür formülündeki aktif maddeler olan linagliptin ve metformin ile ayrı ayrı yapılmıştır. Linagliptin ve metforminin birlikte, çoklu dozlarda alınması, sağlıklı gönüllüler ve hastalarda, linagliptin veya metforminin farmakokinetiğinde anlamlı bir değişiklik yapmamıştır.

Linagliptin

Etkileşimlerin *in vitro* değerlendirmesi
Linagliptin, CYP izozimi CYP3A4'ün zayıf bir kompetetif ve zayıf-orta mekanizma bazlı inhibitörüdür. Ancak, diğer CYP izozimlerini inhibe etmez. CYP izozimlerinin bir indükleyicisi değildir.

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

Etkileşimlerinin *in vivo* değerlendirmesi
Diğer ilaçların linagliptin üzerindeki etkileri
Aşağıda açıklanan klinik veriler, eş zamanlı uygulanan ilaçlarla klinik olarak anlamlı bir etkileşim oluşturma riskinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Metformin
Sağlıklı gönüllülerde, günde üç kez 850 mg metformin hidroklorür ile günde bir kez 10 mg linagliptinin çoklu, eş zamanlı uygulanması, linagliptin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır.
Ritonavir
Tek doz 5 mg oral linagliptin ve P-glikoprotein ve CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan ritonavirin 200 mg çoklu oral dozlarda birlikte uygulanması, linagliptinin EAA ve C_{maks} değerlerini, sırasıyla, yaklaşık iki ve üç kat arttırmıştır. Genellikle linagliptinin terapötik dozlarının %1'inden daha az olan bağlanmamış konsantrasyonlar, ritonavirin birlikte uygulanması ile 4-5 katı artmıştır. Linagliptinin kararlı durum plazma konsantrasyonlarının ritonavir ile birlikte veya birlikte olmayan simülasyonları, maruziyetteki artışın daha fazla birikme ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Linagliptin farmakokinetiğindeki bu değişikliklerin

klinik bir önemi olmadığı kabul edilmiştir. Bu nedenle, diğer P-glikoprotein/CYP3A4 inhibitörleri ile klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.

Rifampisin
5 mg linagliptinin, P-glikoprotein ve CYP3A4'ün güçlü bir indükleyicisi olan rifampisin ile eş zamanlı olarak çoklu uygulamaları, linagliptinin kararlı durum EAA ve C_{maks} düzeylerini, sırası ile, %39,6 ve %43,8 oranında azaltmıştır. Ayrıca, çukurda, DPP-4 inhibisyonunu %30 oranında azaltmıştır. Bu nedenle linagliptin, özellikle uzun süreli uygulamalarda, güçlü P-gp indükleyicilerle birlikte kullanıldığında, etkililiğini tam olarak gösteremeyebilir.

Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi diğer güçlü P-glikoprotein ve CYP3A4 indükleyicileri ile eş zamanlı kullanım çalışılmamıştır.

Linagliptinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:
Aşağıda açıklandığı gibi linagliptin, klinik çalışmalarda, metformin, simvastatin, varfarin, digoksin veya oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. Bu durum, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoprotein ve organik katyonik taşıyıcı (OKT) substratları ile etkileşime neden olma eğiliminin düşük olduğunu gösteren *in vivo* bir kanıttır.

Metformin
Sağlıklı gönüllülerde, 10 mg linagliptin ile bir OKT substratı olan metformin hidroklorürün 850 mg günlük dozlarının çoklu olarak birlikte uygulanması, metformin farmakokinetiği üzerinde bir etki oluşturmamıştır. Bu nedenle linagliptin, OKT-aracılı transportun bir inhibitörü değildir.

Digoksin
Sağlıklı gönüllülerde, 5 mg günlük çoklu dozlarda linagliptin ile 0,25 mg çoklu dozlarda digoksinin eş zamanlı kullanımı, digoksinin farmakokinetiği üzerinde bir etki oluşturmamıştır. Bu nedenle linagliptin, *in vivo* olarak, P-glikoprotein aracılı transportun bir inhibitörü değildir.

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

Simvastatin
Sağlıklı gönüllülerde, günlük çoklu dozlarda linagliptin, duyarlı bir CYP3A4 substratı olan simvastatinin kararlı durum farmakokinetiği üzerinde minimal bir etki oluşturmuştur. Linagliptinin supraterapötik dozu olan 10 mg ile eş zamanlı olarak günde 40 mg simvastatinin 6 gün süreyle uygulanması sonucunda, simvastatinin plazma EAA değeri %34 ve plazma C_{maks} değeri %10 oranında artmıştır.

Oral kontraseptifler
5 mg linagliptin ile eş zamanlı uygulanması, levonorgestrelin veya etinilestradiolün kararlı durum farmakokinetiğini değiştirmemiştir.

Metformin
Kullanımda dikkat gerektiren kombinasyonlar
Glukokortikoidler (sistemik veya lokal kullanılanlar), beta-2 agonistler ve diüretikler intrensek

hiperglisemik aktiviteye sahiptir. Bu ilaçları kullanan hastalar, özellikle bu tür ilaçlarla tedavinin başlangıç dönemlerinde bilgilendirilmeli ve kan glukoz düzeyleri daha sık kontrol edilmelidir. Gerektiğinde, antihiperglisemik ilacın dozu, diğer bir ilaçla kullanımı sırasında ve bu ilacın kesilmesinden sonra ayarlanmalıdır.

Bazı ilaçlar böbrek fonksiyonlarını etkileyerek laktik asidoz riskini arttırabilir; (örneğin; seçici siklo-oksijenaz (COX) II inhibitörleri dahil NSAİİ'ler, ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör antagonistleri ve özellikle loop diüretikleri olmak üzere diüretikler). Metformin ile birlikte böyle bir ilaca başlarken ya da kullanırken, renal fonksiyonların yakın takibi önemlidir.

Organik katyon taşıyıcıları (OKT)
Metformin OKT1 ve OKT2 taşıyıcılarının substratıdır. Metforminin aşağıdakilerle birlikte kullanımında, özellikle böbrek bozukluğu olan hastalarda, özellikle bu ilaçlar metformin ile birlikte kullanıldığında, metformin plazma konsantrasyonu artabileceği için dikkatli olunması önerilir.

- OKT1 inhibitörleri (ör. verapamil) metformin etkililiğini azaltabilir
- OKT1 indükleyicileri (ör. rifampisin) metforminin gastrointestinal absorbsiyon ve etkililiğini arttırabilir.
- OKT2 inhibitörleri (ör. simetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) metforminin renal eliminasyonunu düşürebilir ve bu da metformin plazma konsantrasyonu yükselmesine yol açabilir.
- OKT1 ve OKT2 inhibitörleri birlikte (ör. krizotinib, olaparib) metforminin etkililiği ve renal eliminasyonunu değiştirebilir.

Önerilmeyen kombinasyonlar
Alkol
Özellikle açlık, malnütrisyon veya hepatik yetmezlik durumlarında, alkol intoksikasyonu yüksek laktik asidoz riski ile ilişkilidir.

İyotlu kontrast ajanları
LİNAZEP PLUS, görüntüleme prosedürü öncesinde ya da görüntüleme zamanında kesilmeli ve ancak renal fonksiyonların yeniden değerlendirilmesi ve stabil bulunması koşuluyla, en erken 48 saat sonrasında başlanmamalıdır (bk. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):
Hasta gebe kalmayı planlıyorsa veya gebe kalırsa, LİNAZEP PLUS tedavisi kesilmeli ve

anormal kan glukoz düzeylerinden kaynaklanabilecek fetal malformasyon riskini azaltmak için, en çabuk şekilde insülin tedavisine geçilmelidir.

Gebelik dönemi:
Linagliptin kullanımı gebe kadınlarda çalışılmamıştır. Hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından direkt veya indirekt etkiler göstermemiştir (bk. Bölüm 5.3).

Mevcut sınırlı veriler, gebe kadınlarda metformin kullanımının konjenital malformasyon riskinde artışla ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Metforminle yürütülen hayvan çalışmaları, üreme toksisitesi açısından zararlı etkilere işaret etmemiştir (bk. Bölüm 5.3). Klinik dışı üreme çalışmaları, linagliptin ve metforminin birlikte uygulanmasına bağlı bir aditif teratojenik etki göstermemiştir.
Gebelik sırasında LİNAZEP PLUS kullanılmamalıdır. Eğer hasta gebe kalmayı planlıyorsa veya gebe kalırsa, LİNAZEP PLUS tedavisi kesilmeli ve anormal kan glukoz düzeylerinden kaynaklanabilecek fetal malformasyon riskini azaltmak için, mümkün olduğunca çabuk şekilde insülin tedavisine geçilmelidir.

Laktasyon dönemi:
Hayvan çalışmaları, laktasyon dönemindeki sıçanlarda, hem linagliptinin hem de metforminin süte salındığını göstermiştir. Metformin insanlarda süte küçük miktarlarda geçmektedir. Linagliptinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirmenin bebeğe yararları ve tedavinin anneye yararları dikkate alınarak, emzirmeye son verme veya LİNAZEP PLUS tedavisini kesme/kullanmama kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/ Fertilite:
Linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tabletin insan fertilitesi üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Erkek ve dişi sıçanlarda, fertilite üzerinde linagliptinin hiçbir advers etkisi gözlenmemiştir (bk. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

LİNAZEP PLUS, araç ve makine kullanımı üzerindeki etki göstermez veya etkisi ihmal edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, hipoglisemiye neden olduğu bilinen diğer antidiyabetik ilaçlarla birlikte (örneğin, insülin salgılatıcı oral antidiyabetikler) LİNAZEP PLUS kullanılması halinde hastalar, hipoglisemi riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti
Günde iki kez 2,5 mg linagliptin (veya biyoeşdeğeri olan günde bir kez 5 mg) ile metformin kombinasyonunun güvenliliği, Tip 2 diyabeti olan 6.800'den fazla hastada değerlendirilmiştir. Plasebo kontrollü çalışmalarda, 1.800'den fazla hasta ≥12/24 hafta süre ile, günde iki kez 2,5 mg linagliptin (veya biyoeşdeğeri olan günde bir kez 5 mg) ile birlikte kullanılan metformin ile tedavi edilmiştir.

Plasebo kontrollü yedi çalışmanın havuzda toplanmış verilerinin analizinde, plasebo ve metformin ile tedavi edilen hastalardaki advers etkilerin genel insidansının, linagliptin 2,5 mg ve metformin ile görülen advers etkilerin insidansı ile benzer olduğu gözlenmiştir (% 54,3 ve %

49). Plasebo ve metformin tedavisi alan grupta advers etkiler nedeni ile tedaviyi bırakan hasta oranı, linagliptin ve metformin tedavisi alan hastalarla benzerdir (% 3,8 ve % 2,9).

Sabit doz kombinasyonu
Linagliptin+metformin ile en sık bildirilen istenmeyen etki diyaredir (%1,6) ve bu oran metformin+plasebo ile karşılaştırılabilir düzeydedir (% 2,4).

Sülfonilüre ile LİNAZEP PLUS birlikte kullanıldığında, hipoglisemi görülebilir (10 hastada ≥1 vaka).

Advers reaksiyonların tablolu özeti
Tek başına linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tablet veya kullanılmakta olan diğer antidiyabetik tedavilere ekleme tedavisi olarak linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tablet ile yürütülen tüm klinik çalışmalarda bildirilen advers reaksiyonlar, aşağıda, sistem organ sınıflamasına göre sunulmuştur.

Advers reaksiyonlar sistem organ sınıfına göre ve mutlak sıklıklara 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 2: Tüm tek başına veya kullanılmakta olan diğer antidiyabetik tedavilere ekleme tedavisi olarak linagliptin+metformin verilen hastalarla (sıklıklar, plasebo kontrollü çalışmaların havuzlanmış analizinden tanımlanmıştır) yapılan klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı Advers reaksiyon	**Tedavi rejimine göre advers reaksiyonlar linagliptin + metformin**	**Tedavi rejimine göre advers reaksiyonlar linagliptin+ metformin+ sülfonilüre**	**Tedavi rejimine göre advers reaksiyonlar linagliptin + metformin+ insülin*** **	
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar				
Nazofarenjit	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Yaygın olmayan	
Bağışıklık sistemi				
Hipersensitivite (ör. bronşiyal hiperaktivite)	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar				
Öksürük	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Yaygın olmayan	
Gastrointestinal hastalıklar				
İştahta azalma	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	Bilinmiyor	

Diyare	Yaygın	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Bulantı	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın	
Pankreatit	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Yaygın olmayan	
Kusma	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	
Konstipasyon			Yaygın olmayan	
Hepatobiliyer hastalıklar				
Karaciğer fonksiyon bozuklukları			Yaygın olmayan	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları				
Hipoglisemi		Çok yaygın		
Deri ve deri altı doku hastalıkları				
Anjiyoödem*	Seyrek			
Ürtiker*	Seyrek			
Döküntü*	Yaygın olmayan			
Prurit	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	
Büllöz Pemfigoid*	Bilinmiyor			
Araştırmalar				
Kan amilaz düzeyinde yükselme	Yaygın olmayan	Yaygın olmayan	Bilinmiyor	
Lipaz yükselme**	Yaygın			

* Pazarlama sonrası deneyime dayanır (arka planı sülfonilüre SU, insülin +/- oral antidiyabetikler olan linagliptin+metformin plasebo kontrollü çalışmaları dahil)
**Klinik araştırmalardaki, >3xULN düzeyindeki lipaz yükselmesi gözlemlerine dayanır.
***Sıklık 549 hastadan oluşan havuzlanmış bir veri grubundan hesaplanmıştır.

Her bir komponentle ilgili ek bilgiler
Her bir etkin madde ile bildirilmiş olan advers reaksiyonlar, linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tablet ile yürütülen klinik çalışmalarda bu ilaçla gözlenmemiş bile olsa, potansiyel advers reaksiyonlar olabilir.

Metformin
Metformin ile bilinen ancak linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tablet alan hastalarda bildirilmeyen advers etkiler Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3: Metformin* monoterapisi alan hastalarda bildirilen ve linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tablet alan hastalarda bildirilmeyen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı Advers reaksiyon	**Tedavi rejimine göre advers reaksiyonlar** **Metformin monoterapisi**
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	
Laktik asidoz	Çok seyrek
Vitamin B12 eksikliği	Çok seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	
Tat bozuklukları	Yaygın
Gastrointestinal hastalıklar	
Abdominal ağrı	Çok yaygın
Hepatobilier hastalıklar	
Hepatit	Çok seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Deri reaksiyonları (eritem, ürtiker gibi)	Çok seyrek

*Ek bilgi için bk. metformin KÜB

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Hipoglisemi

Bir çalışmada linagliptin, metformin+sülfonilüreye ekleme tedavisi olarak verilmiştir. Linagliptin ve metformin bir sülfonilüre ile eş zamanlı olarak kullanıldığında en sık bildirilen advers olay hipoglisemidir (linagliptin+metformin+sülfonilüre %23,9 ve plasebo+metformin+sülfonilüre %16).

Linagliptin ve metformin insülinle kombine olarak kullanıldığında en sık bildirilen advers olay hipoglisemidir. Ancak, plasebo ve metforminin insülinle kombine kullanımı halinde benzer sıklıkta ortaya çıkar (linagliptin+metformin+insülin %29,5 ve plasebo+metformin+insülin grubu %30,9) ve şiddetli vakaların sıklığı düşüktür (%1,5 ve %0,9).

Diğer advers reaksiyonlar

Bulantı, kusma, diyare, iştah azalması (Tablo 2) ve karın ağrısı (Tablo 3) gibi gastrointestinal bozukluklar, en sık olarak, linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tablet veya metformin hidroklorür tedavisinin başlangıç aşamalarında görülür ve çoğu vakada kendiliğinden geçer. Bir önlem olarak, linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tabletin günde iki kez yemekle birlikte veya yemekten sonra alınması önerilir. Dozun yavaş artırılması da gastrointestinal tolerabiliteyi arttırabilir.

Metformin ile uzun süreli tedavi, vitamin B12 absorbsiyonunda azalma ile ilişkilidir (Tablo 3). Bu durum nadiren klinik olarak anlamlı vitamin B12 eksikliğine (örneğin, megaloblastik anemi) yol açabilir.

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'ne (TÜFAM) 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

Linagliptin
Sağlıklı gönüllülerde yapılan kontrollü klinik çalışmalarda 600 mg'a kadar tek doz linagliptin (önerilen dozun 120 katına eşdeğer) uygulamaları, advers olaylarda doza bağımlı bir artışla ilişkili bulunmamıştır. İnsanlarda 600 mg'ın üzerindeki dozlarla ilgili deneyim yoktur.

Metformin
Metformin hidroklorürün 85 g'a varan dozlarında hipoglisemi görülmemiştir. Ancak bu koşullarda laktik asidoz oluşmuştur. Metformin hidroklorürün yüksek doz aşımları veya eşlik eden riskler laktik asidoza yol açabilir. Laktik asidoz, acil bir tıbbi durumdur ve mutlaka hastanede tedavi edilmelidir. Laktat ve metformin hidroklorürü uzaklaştırmanın en iyi yolu hemodiyalizdir.

Tedavi:
Doz aşımı durumunda, olağan destekleyici önlemlerin alınması gerekir (örneğin; absorbe edilmemiş materyalin gastrointestinal kanaldan uzaklaştırılması, klinik izlem ve gerekli olan klinik önlemlerin alınması).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, kan şekerini düşüren oral kombinasyonlar
ATC kodu : A10BD11

LİNAZEP PLUS, Tip 2 diyabeti olan hastalarda glisemik kontrolü daha iyi sağlamak üzere, etki mekanizmaları birbirini tamamlayıcı iki antihiperglisemik ilacı kombine eder: Linagliptin bir DPP-4 (Dipeptidil peptidaz 4) enzim inhibitörüdür. Metformin hidroklorür, biguanid sınıfının bir üyesidir.

Linagliptin
Etki mekanizması:
Linagliptin bir DPP-4 (Dipeptidil peptidaz 4) enzim inhibitörüdür. Bu enzim, inkretin hormonları olan GLP-1 ve GIP'nin (glukagon-benzeri peptid-1, glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid) inaktivasyonunda rol oynar. Bu hormonlar DPP-4 enzimi ile hızla degrade edilirler. Her iki inkretin hormonu da glukoz hemostazının fizyolojik regülasyonunda rol oynarlar. İnkretinler gün boyu düşük bir bazal seviyede salgılanırken, yemeklerden hemen sonra düzeyleri yükselir. GLP-1 ve GIP, normal ve yükselmiş kan şekerinin varlığında, insülinin biyosentezini ve pankreatik beta hücrelerinden salıverilmesini arttırır. Ayrıca, GLP-1, pankreatik alfa hücrelerden glukagon salıverilmesini de azaltır ve hepatik glukoz çıkışının azalmasını sağlar. Linagliptin DPP-4 enzimine geri dönüşümlü ve çok etkili bir şekilde bağlanır, bu nedenle aktif inkretin düzeylerinin devamlı ve uzun süre yüksek kalmasına yol açar. Linagliptin, glukoz bağımlı olarak, insülin salgılanmasını arttırır, glukagon salgılanmasını azaltır. Böylece, glukoz hemostazında genel bir iyileşme sağlar. Linagliptin DPP-4'e selektif olarak bağlanır ve *in vitro* koşullarda DPP-8 ve DPP-9'a göre 10.000 kattan daha fazla seçicilik gösterir.

Metformin
Etki mekanizması:
Metformin hidroklorür antihiperglisemik etkili bir biguaniddir, hem bazal hem tokluk plazma glukoz düzeyini düşürür. İnsülin salgılanmasını indüklemez, bu nedenle hipoglisemi oluşturmaz.

Metformin hidroklorür 3 mekanizma ile etkisini gösterebilir:
1. Glikoneogenezis ve glikojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azaltır
2. Kaslarda insülin duyarlılığını arttırarak, periferik glukoz alımını ve kullanımını arttırır.
3. İntestinal glukoz absorbsiyonunu geciktirir.

Metformin hidroklorür, glikojen sentazı etkileyerek hücre içi glikojen sentezini stimüle eder. Metformin hidroklorür bugüne kadar bilinen membran glukoz taşıyıcı (GLUT) tiplerinin tümünün glukoz taşıma kapasitesini arttırır.

Metformin hidroklorürün, insanlarda glisemi üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak lipid metabolizması üzerinde de olumlu etkileri vardır. Bu etki, terapötik dozlarda yapılan kontrollü, uzun veya orta süreli klinik çalışmalarda gösterilmiştir: metformin hidroklorür total kolesterolü, LDL kolesterolü ve trigliserit düzeylerini düşürür.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
Metformin tedavisine ek olarak kullanılan linagliptin tedavisi
Metformin monoterapisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda metformin ile kombine olarak linagliptin kullanılmasının etkililiği ve güvenliliği 24 hafta süreli çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Metforminin üzerine eklenen linagliptin, HbA1c düzeyinde ortalama %8 olan bazal HbA1c değerine göre, belirgin iyileştirme (plaseboya göre -%0,64 değişiklik) oluşturmuştur. Linagliptin aynı zamanda, plasebo ile karşılaştırıldığında, açlık plazma glukoz düzeyinde (FPG) -21,1 mg/dL ve 2 saatlik tokluk plazma glukoz düzeyinde (PPG) -67,1 mg/dl düzeyinde belirgin iyileştirme yapmıştır. Hastaların büyük çoğunluğu, hedeflenen HbA1c düzeyi olan <%7'ye ulaşmıştır (linagliptin grubunda %28,3'e karşılık plasebo grubunda %11,4). Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzer orandadır. Her iki grup arasında vücut ağırlıkları ile ilgili belirgin bir farklılık yoktur.

Başlangıç tedavisi ile ilgili, 24 hafta süreli, plasebo-kontrollü faktöriyel çalışmada, metformin (günde iki kez 500 mg veya 1000 mg) ile kombine olarak günde iki kez 2,5 mg linagliptin kullanımı, bileşenlerden herhangi birinin monoterapisi ile karşılaştırıldığında, glisemik parametrelerde belirgin bir iyileştirme oluşturmuştur ve Tablo 4'te (ortalama başlangıç HbA1c %8,65) özetlenmiştir.

Tablo 4: Diyet ve egzersiz ile kan şekerleri yeterince kontrol edilemeyen Tip 2 diabetes mellitus hastalarında, tek başına veya kombinasyon şeklinde linagliptin ve metformin kullanımı için son doktor görüşmesinde (24 hafta süreli çalışma) saptanan glisemik parametreler

	Plasebo	**Günde bir kez 5 mg linagliptin[1]**	**Günde iki kez 500 mg metformin HCl**	**Günde iki kez 2.5 mg linagliptin[1] + Günde iki kez 500 mg metformin HCl**	**Günde iki kez 1000 mg metformin HCl**	**Günde iki kez 2.5 mg linagliptin[1] + Günde iki kez 1000 mg metformin HCl**
HbA1c (%)						
Hasta sayısı	n= 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Başlangıç değeri (ortalama)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Başlangıç değerine göre değişiklik (uyarlanmış ortalama)	0.1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Plaseboya göre farklılık (uyarlanmış ortalama) (% 95 GA)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1, -0,5)	-1.3 (-1.6, -1,1)	-1.2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2, -1,4)
HbA1c düzeyi < %7 değerlerini sağlayan hastalar (n, %)	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Kurtarma tedavisi alan hastalar (%)	29,2	11,1	13,5	7,3	8	4,3
FPG (mg/dL)						
Hasta sayısı	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Başlangıç değeri (ortalama)	203	195	191	199	191	196
Başlangıç değerine göre değişiklik (uyarlanmış ortalama)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Plaseboya göre farklılık (uyarlanmış ortalama) (% 95 GA)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

[1]Günlük total linagliptin dozu 5 mg'a eşdeğerdir.
GA: Güven aralığı

Bazal HbA1c düzeyinde tespit edilen ortalama azalmalar genellikle bazal HbA1c değerleri daha yüksek olan hastalarda daha fazladır. Plazma lipidleri üzerindeki etkileri genellikle nötraldir. Vücut ağırlığında azalma oranı, linagliptin +metformin kombinasyonu ile, tek başına metformin veya plasebo ile karşılaştırıldığında benzer orandadır. Tek başına linagliptin alanlarda ağırlık başlangıç değerine göre değişmemiştir. Hipoglisemi insidansı tedavi grupları arasında benzerdir (plasebo %1,4, linagliptin 5 mg %0, metformin %2,1 ve linagliptin 2,5 mg + günde iki kez metformin %1,4).

Metformin monoterapisi ile yeterli glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda metformin ile kombine olarak günde iki kez 2,5 mg linagliptine karşılık günde bir kez 5 mg linagliptin kullanımının etkililiği ve güvenliliği 12 hafta süreli çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, günde bir kez 5 mg ile günde iki kez 2,5 mg linagliptin, HbA1c düzeyinde -%0,8 değerinde benzer oranda (GA:-0,07; 0,19), (bazalden %7,98) ve -%0,74 (bazalden %7,96) anlamlı düşme sağlamıştır. Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda gözlenen hipoglisemi insidansı plasebo ile benzerdir. Her iki grup arasında vücut ağırlıkları ile ilgili belirgin bir farklılık yoktur.

Linagliptinin metformin ve insülinle kombinasyonu
Metforminle birlikte olan veya olmayan insülin tedavisine günde bir kez 5 mg olmak üzere eklenen linagliptinin etkililiği ve güvenliliği, 24 hafta süreli, plasebo-kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada hastaların %83'ü insülin ile metformin kombinasyonu kullanmaktaydı. Metformin+insülin kombinasyonuna eklenen linagliptin, bu alt grupta, metformin+insülin kombinasyonuna eklenen plasebo kullananlara göre, HbA1c değerlerinde, başlangıca göre (ortalama başlangıç HbA1c değeri %8,28), -%0,68 (GA: -0,78; -0,57) uyarlanmış ortalama değişiklik şeklinde anlamlı iyileşmeler göstermiştir. Her iki grup arasında vücut ağırlıklarında başlangıca göre anlamlı bir değişiklik yoktu.

Tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda (yaş ≥70) ek tedavi olarak uygulanan linagliptin
Linagliptinin Tip 2 diyabeti olan yaşlı hastalarda (yaş ≥70 yıl) etkililik ve güvenliliği, 24 hafta süreli bir çift-kör çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar temel tedavi olarak, metformin ve/veya sülfonilüre ve/veya insülin almıştır. Temel antidiyabetik ilaçların dozları, ilk 12 hafta boyunca stabil tutulmuş, daha sonra ise ayarlamalara izin verilmiştir. Linagliptin, HbA1c değerlerinde, ortalama başlangıç değeri olan %7,8'e göre, anlamlı iyileşmeler sağlamıştır (24 haftanın sonunda plaseboyla kıyaslandığında -%0,64 değişiklik). Linagliptin, plaseboyla kıyaslandığında, açlık plazma glukoz (APG) değerlerinde de anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Vücut ağırlığı gruplar arasında önemli bir değişiklik göstermemiştir.

Tip 2 diyabetli ve temel tedavi olarak hem metformin hem de bazal insülin alan yaşlı hastalarda ((yaş ≥70 yıl) yapılan bir havuz analizinde, metformin+insülin ile linagliptin kombinasyonu, HBabA1c parametrelerinde, metformin+insülin ile plasebo kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, başlangıca göre uyarlanmış ortalama değişiklik -%0,81 (GA: -1,01: -0,61) olmak üzere anlamlı iyileşmeler göstermiştir (ortalama başlangıç HbA1c değeri % 8,13).

Kardiyovasküler risk
Tip 2 diyabetli 9459 hastayı kapsayan 19 klinik çalışmadaki (18 haftalıktan 24 aya kadar sürelerle yürütülmüştür) bağımsız olarak karar verilmiş kardiyovasküler (KV) olayların meta analizinde, linagliptin kardiyovasküler riskte artış ile ilişkili bulunmamıştır. Primer sonlanım noktası olan, kardiyovasküler ölümün gerçekleşmesi veya ilk gerçekleşme zamanına kadar

geçen süre, fatal olmayan miyokard infarktüsü, fatal olmayan inme veya stabil olmayan anjina nedeni ile hastaneye yatırılmanın bileşimi, linagliptin grubunda, kombine aktif ve plasebo karşılaştırma ilaçlarına göre, anlamlı olmayan oranda düşüktür (Tehlike oranı 0,78 (güven aralığı %95, 0,55;1,12)). Toplam olarak, linagliptin ile 60 ve karşılaştırma ilaçları için ise 62 primer olay gerçekleşmiştir. Bugüne kadar, KV riskte artışa dair bir kanıt yoktur, ancak klinik çalışmalardaki olay sayısı bir yorumu engellemektedir. Bununla birlikte, kardiyovasküler olaylar, linagliptin ve plasebo için benzerdir (linagliptin ile %1,03 ve plasebo ile %1,35).

Metformin
Prospektif randomize çalışma (UKPDS), Tip 2 diyabette kan glukoz kontrolünün uzun süreli yararlarını belirlemiştir. Sadece diyetle kontrol edilemeyen aşırı kilolu hastalar için metformin ile tedavinin analiz sonuçları şöyledir:

- Diyabetle ilişkili herhangi bir komplikasyon için, metformin grubunda (29,8 olay/1.000 hasta yılı), tek başına diyete (43,3 olay/1.000 hasta yılı), p=0,0023 ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi (40,1 olay/1.000 hasta yılı), p= 0,0034, gruplarına göre mutlak riskte anlamlı bir azalma,
- Diyabetle ilişkili herhangi bir mortalite için mutlak riskte anlamlı bir azalma: metformin grubunda 7,5 olay/1.000 hasta yılı, tek başına diyet grubunda 12,7 olay/1.000 hasta yılı, p=0,017,
- Genel mortalite için mutlak riskte anlamlı bir azalma: metformin grubunda 13,5 olay/1.000 hasta yılına göre tek başına diyet grubunda 20,6 olay/1.000 hasta yılı (p= 0,011) ve kombine sülfonilüre ve insülin monoterapi gruplarında 18,9 olay/1.000 hasta yılı (p=0,021),
- Miyokard infarktüsü için mutlak riskte anlamlı bir azalma: metformin grubunda 11 olay/1.000 hasta yılı, tek başına diyet grubunda 18 olay/1.000 hasta yılı, (p=0,01).

Pediyatrik popülasyon:
Avrupa İlaç Ajansı, Tip 2 diyabette, pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tablet ile yapılan çalışmaların sonuçlarının sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım için bk. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Linagliptin/metformin hidroklorür
Sağlıklı kişilerde yapılan biyoeşdeğerlik çalışmaları, linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tablet kombinasyon tabletlerin, tek başına linagliptin ve tek başına metformin içeren tabletlerin ayrı ayrı, eş zamanlı kullanılması ile biyoeşdeğer olduğunu göstermiştir.

Linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tabletin yiyecekle birlikte kullanılması, linagliptine genel maruziyeti etkilememiştir. Metformin ile birlikte kullanılması EAA değerinde bir değişiklik yapmamıştır. Ancak, yiyecekle birlikte uygulandığında, metforminin ortalama doruk serum konsantrasyonu, %18 oranında azalmıştır. Metformin, tok karnına alındığında, doruk serum konsantrasyonlarına ulaşma zamanı 2 saat gecikmiştir. Bu değişiklikler, muhtemelen, klinik olarak anlamlı değildir.

Aşağıdaki ifadeler, linagliptin/metformin 2,5 mg-1000 mg film kaplı tablet kombinasyonunda yer alan her bir etkin maddenin farmakokinetik özelliklerini yansıtmaktadır.

Linagliptin
Linagliptinin farmakokinetik özellikleri, sağlıklı kişilerde ve Tip 2 diyabetli hastalarda ayrıntılı olarak belirlenmiştir. 5 mg dozun sağlıklı kişilere veya hastalara oral yoldan verilmesinden sonra linagliptin hızla absorbe edilir, doruk plazma konsantrasyonlarına (medyan T_{maks}) dozlamadan sonra 1,5 saatte ulaşılır.

Linagliptinin plazma konsantrasyonları trifazik tarzda azalır, terminal yarılanma ömrü uzundur (linagliptinin terminal yarılanma ömrü 100 saatin üzerindedir). Bu durum büyük oranda linagliptinin DPP-4'e sıkı ve satüre edilebilir şekilde bağlanmasına bağlıdır ve ilacın birikimine katkıda bulunmaz. Linagliptinin 5 mg çoklu dozlarda oral uygulanması ile belirlenen birikim efektif yarılanma ömrü yaklaşık 12 saattir. Günde bir kez 5 mg linagliptin uygulanması ile kararlı durum konsantrasyonuna 3. dozda ulaşır. Kararlı durumda, 5 mg linagliptin dozlarını takiben linagliptin plazma EAA düzeyleri, ilk dozla elde edilene göre, yaklaşık %33 oranında artmıştır. Linagliptin EAA değeri için, gönüllü gruplar-arası ve grup-içi varyasyon sabitleri düşük bulunmuştur (sırası ile %12,6 ve %28,5). Linagliptinin DPP-4'e konsantrasyona bağımlı şekilde bağlanması nedeniyle, linagliptinin total maruziyete dayalı farmakokinetiği doğrusal değildir. Aslında, linagliptinin total plazma EAA değeri, doz-bağımlı duruma göre daha düşük oranda artarken, bağlanmamış EAA kabaca dozla orantılı şekilde artar. Linagliptin farmakokinetiği, sağlıklı kişilerle ve Tip 2 diyabetli hastalarda genellikle benzer bulunmuştur.

Emilim:
Linagliptinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %30'dur. Çok yağlı bir yemekle linagliptinin birlikte uygulanması ile C_{maks}'a ulaşma zamanı iki saat gecikmiş ve C_{maks} değeri %15 oranında azalmıştır. Ancak, EAA_{0-72sa} değeri üzerinde bir etki gözlenmemiştir. C_{maks} veya T_{maks} değerlerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik beklenmediğinden, linagliptin yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

Dağılım:
Doku bağlanması nedeniyle, sağlıklı kişilerde, kararlı durumda, tek doz 5 mg intravenöz linagliptin uygulanmasından sonra ortalama görünür dağılım hacmi, yaklaşık 1.110 litredir, bu durum, linagliptinin dokulara çok fazla dağıldığını gösterir. Linagliptinin plazma proteinlerine bağlanması konsantrasyona bağımlıdır, 1 nmol/L için %99 iken, ≥30 nmol/L için %75-89'a azalır. Bu durum, linagliptinin artan konsantrasyonlarında DPP-4'e bağlanmasının doygunluğa ulaştığını gösterir. DPP-4'ün tamamen doyduğu yüksek konsantrasyonlarda, linagliptinin %70-80'i DDP-4 dışındaki diğer proteinlere bağlanmış, %20-30'u plazmada bağlanmamış halde kalmıştır.

Biyotransformasyon:
[^{14}C] işaretli linagliptinin 10 mg dozlarda oral uygulanmasından sonra, radyoaktivitenin %5'i idrarla atılmıştır. Metabolizasyon, linagliptin eliminasyonunda yan bir rol oynar. Kararlı durumda linagliptinin %13,3 oranındaki rölatif maruziyeti ile bir ana metabolit tespit edilmiştir. Bu metabolit, farmakolojik olarak inaktiftir ve linagliptinin plazma DPP-4 inhibitör etkisine katkıda bulunmaz.

Eliminasyon:
Sağlıklı gönüllülere [^{14}C] işaretli linagliptinin oral uygulanmasından sonra 4 gün içinde, verilen radyoaktivitenin yaklaşık %85'i feçesle (%80) veya idrarla (%5) atılır. Kararlı durumda renal

klirens yaklaşık 70 mL/dk'dır.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Kararlı durum koşullarında, hafif renal yetmezliği olan hastalarda linagliptin maruziyeti, sağlıklı kişilere benzer bulunmuştur. Orta dereceli renal bozukluğu olanlarda, maruziyette kontrol grubuna göre, yaklaşık 1,7 katlık bir artış gözlenmiştir. Ağır renal yetmezliği olan T2DM hastalarında maruziyet, böbrek fonksiyonları normal T2DM hastalarına göre, yaklaşık 1,4 kat artmıştır. SDBH (son dönem böbrek hastalığı) hastalarında linagliptin için kararlı durum EAA öngörüleri, orta ve ağır renal yetmezliği olan hastaların maruziyet durumu ile benzerdir. Ek olarak linagliptinin hemodiyaliz ile veya peritoneal diyaliz ile terapötik olarak anlamlı bir oranda elimine edilmesi beklenmez. Renal yetmezliği olan hastalarda linagliptin dozunun ayarlanması gerekli değildir. Bu nedenle, eğer böbrek yetmezliği bulguları nedeniyle LİNAZEP PLUS tedavisi kesilecekse, aynı 5 mg total günlük dozlarla tek başına linagliptin tablet uygulamasına devam edilebilir.

Karaciğer yetmezliği:
5 mg çoklu dozda linagliptin uygulanmasından sonra, hafif, orta ve ağır karaciğer yetmezliği (Child-Pugh sınıflamasına göre) olan hastalardaki linagliptin ortalama EAA ve C_{maks} değerleri, eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerinki ile benzer bulunmuştur.

Vücut kitle indeksi (VKİ)
Faz I ve Faz II verilerinin popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, VKİ değerinin, linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi olmamıştır. Ruhsatlama öncesindeki klinik çalışmalar, VKİ =40 kg/m^2'ye kadar olanlarda yürütülmüştür.

Cinsiyet
Faz I ve Faz II verilerinin analizine dayanarak, cinsiyetin linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak önemli bir etkisi bulunmamıştır.

Geriyatrik popülasyon
Faz I ve Faz II verilerinin popülasyon farmakokinetiği analizlerine göre, yaşın linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır. Yaşlı hastalar (65-80 yaş, en yaşlı hasta 78 yaşında), daha genç olanlara göre, benzer linagliptin plazma konsantrasyonlarına sahipti. 24 hafta süreli bir Faz III çalışmasında, Tip 2 diyabetli yaşlı hastalarda (yaş≥70 yıl) linagliptin çukur konsantrasyonları da ölçülmüştür. Bu çalışmadaki linagliptin konsantrasyonları, daha önce gözlenen Tip 2 diyabetli daha genç hastalarda belirlenen değerlerler içinde bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon
Pediatrik faz 2 çalışmasından 1 mg ve 5 mg linagliptin farmakokinetiği ve farmakodinamiği çocuklar ve ≥10 ve <18 yaş arasındaki Tip 2 diyabet hastası yetişkinlerde çalışılmıştır. Gözlemlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar yetişkin hastalarda bulunanlarla tutarlıdır. 5 mg linagliptin, 1 mg'a göre DPP-4 inhibisyonunda üstünlük göstermiştir (%72'ye

%32, p=0,005) ve taban HbA1c'ye göre ayarlanmış ortalama değişim, sayısal olarak daha büyük düşüş göstermiştir (-%0,63 ye -%0,48, n.s.). Verilerin limitli doğası gereği sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır.

Irk
Beyaz ırk, İspanyol asıllı, Afrikalı ve Asya orjinli hastaları kapsayan çalışmalardan elde edilen farmakokinetik verilerin birleşik analizlerine dayanarak, ırkın, linagliptinin plazma konsantrasyonları üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Ek olarak, dedike Faz I çalışmalarında, linagliptinin farmakokinetik özelliklerinin, Japon, Çinli ve beyaz ırktan sağlıklı gönüllüler ile, Afrika orijinli Amerikalı Tip 2 diyabet hastalarında benzer olduğu gösterilmiştir.

Metformin
Emilim:
Metforminin oral bir dozundan sonra T_{maks}'a 2,5 saatte ulaşılır. Sağlıklı kişilerde, 500 veya 850 mg metformin hidroklorür tabletin mutlak biyoyararlanımı %50-60 civarındadır. Oral bir dozdan sonra, absorbe edilmeyen fraksiyonun %20-30'u feçeste geri kazanılır.

Oral uygulama sonrasında metformin hidroklorür absorbsiyonu doyurulabilir ve tamamlanmış değildir. Metformin hidroklorür absorbsiyonunun farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı kabul edilir.

Metformin hidroklorürün önerilen dozları ve doz şemalarında, kararlı durum plazma konsantrasyonlarına 24-48 saatte ulaşılır ve genellikle 1 mcg/mL'nin altındadır. Kontrollü klinik çalışmalarda, maksimum dozlarda bile maksimum metformin hidroklorür plazma düzeyleri (C_{maks}) 5 mcg/mL'yi aşmamıştır.

Yiyecekler, metformin hidroklorürün absorbsiyon miktarını azaltır ve hafif oranda geciktirir. 850 mg dozda uygulanmasından sonra, %40 oranında daha düşük bir plazma doruk konsantrasyonu, EAA değerinde %25 oranında azalma ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma süresinde 35 dakika süreli bir uzama gözlenmiştir. Bu azalmaların klinik önemi bilinmemektedir.

Dağılım:
Plazma proteinlerine bağlanma oranı ihmal edilebilir düzeydedir. Metformin hidroklorür eritrositlere dağılır. Kan piki, plazma pikinden daha düşüktür ve hemen hemen aynı zamanda gerçekleşir. Kırmızı kan hücrelerinin ikincil bir dağılım kompartmanı olma olasılığı çok yüksektir. Ortalama dağılım hacmi (Vd) 63-276 1 arasındadır.

Biyotransformasyon:
Metformin hidroklorür idrarla değişmeden atılır. İnsanlarda tanımlanmış bir metaboliti yoktur.

Eliminasyon:
Metformin hidroklorürün renal klirensi >400 mL/dk'dır. Bu durum, metformin hidroklorürün glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile elimine edildiğini gösterir. Oral dozu takiben görünür terminal eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 6,5 saattir.

Renal fonksiyonlar bozulduğunda, renal klirens, kreatinin ile orantılı olarak azalır ve bu nedenle eliminasyon yarılanma ömrü uzar. Bu da metformin hidroklorürün plazmada artmasına neden

olur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Metformin hidroklorür absorpsiyonunun farmakokinetiğinin doğrusal olmadığı kabul edilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Pediyatrik popülasyon
Tek doz çalışması: Tek doz 500 mg metformin uygulamasından sonra, pediyatrik hastalarda sağlıklı yetişkinlerle benzer farmakokinetik profil gösterilmiştir.

Çoklu doz çalışması: Veriler bir çalışma ile sınırlıdır. Çocuk hastalara günde iki kez 500 mg tekrarlanan dozlarda 7 gün süre ile uygulamadan sonra, 14 gün süre ile günde iki kez 500 mg çoklu dozun uygulandığı erişkin diyabetik hastalarla karşılaştırıldığında, çocuk hastalarda doruk plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve sistemik maruziyet (EAA_{0-t}) sırasıyla, yaklaşık %33 ve %40 oranında azalmıştır. Doz ayarlaması glisemik kontrole göre bireysel olarak yapıldığı için, bu bulgunun klinik önemi sınırlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Linagliptin + metformin
Sıçanlarda 13 haftaya kadar süren genel toksisite çalışmaları, linagliptin ve metforminin birlikte uygulanması ile yapılmıştır. Linagliptin ile metformin arasında tespit edilen tek etkileşim vücut ağırlığının artışında azalmadır. Linagliptin ile metformin kombinasyonunun neden olduğu başka bir additif toksisite, insan maruziyetinin, sırasıyla, 2 ve 23 katına kadar EAA maruziyet düzeylerinde gözlenmemiştir.

Gebe sıçanlarda yapılan bir embriyofetal gelişme çalışmasında linagliptin ve metforminin eş zamanlı kullanımına atfedilen bir teratojenik bir etki, insan maruziyetinin, sırasıyla, 4 ve 30 katına kadar olan EAA maruziyet düzeylerinde belirlenmemiştir.

Linagliptin
Farelerde ve sıçanlarda, insan maruziyet dozunun 300 katından daha yüksek tekrarlanan linagliptin dozlarının uygulanması ile yapılan çalışmalarda, toksisite için primer hedef organlar karaciğer, böbrekler ve gastrointestinal kanaldır.

Sıçanlarda, insan maruziyet dozunun 1500 katından daha fazla dozlar kullanıldığında, üreme organları, tiroid ve lenfoid organlarda etkiler görülmüştür. Köpeklerde, orta dozlarda güçlü psödo-alerjik reaksiyonlar gözlenmiş, bu reaksiyonlar, sekonder olarak, kardiyovasküler değişikliklere yol açmıştır. Bu durumun köpeklere özel olduğu kabul edilmiştir.

Cynomolgus maymunlarında, insan maruziyetinin 450 katından daha fazlasında toksisisite için primer hedef organlar, karaciğer, böbrekler, mide, üreme organları, timus, dalak ve lenf düğümleridir. Bu maymunlarda, insan maruziyetinin 100 katından daha fazlasında ana bulgu mide irritasyonu olmuştur.

Linagliptin ve ana metaboliti genotoksik bir potansiyel göstermez.

Sıçanlarda ve farelerde yapılan 2 yıl süreli, oral karsinojenite çalışmalarında, sıçanlarda ve

erkek farelerde karsinojenite ile ilgili bir kanıt bulunmamıştır. Sadece dişi farelerde, en yüksek dozda (insan maruziyetinin 200 katından fazla), malign lenfoma insidansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Ancak, bu bulgunun insanlar için geçerli olmadığı düşünülmüştür (açıklama; tedavi ile ilgili olmayan, ancak arka plan insidansın yüksek değişkenliğine bağlı). Bu çalışmalara dayanarak, insanlarda karsinojenite ile ilgili bir endişe bulunmamaktadır.

Sıçanlarda, fertilite, erken embriyonik gelişim ve teratojenite için NOAEL, insan maruziyet dozunun >900 katında tespit edilmiştir. Sıçanlarda, maternal, embriyo fetal ve yenidoğan toksisitesi için NOAEL, insan maruziyetinin 49 katı olmuştur. Tavşanlarda insan maruziyetinin 1000 katından daha fazlasında teratojenik bir etki görülmemiştir. Tavşanlarda NOAEL, embriyo fetal toksisite için insan maruziyetinin 78 katı ve maternal toksisite için insan maruziyetinin 2,1 katıdır. Bu nedenle, linagliptinin insanlarda terapötik dozlarda üremeyi etkilemesi beklenmemektedir.

Metformin
Metformin için, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel veya üreme toksisitesi ve gelişim şeklindeki konvansiyonel çalışmalara dayanan preklinik veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Nişasta 1500
Meglumin
Kopovidon
Silika, kolloidal hidrat
Magnezyum stearat
Hidroksipropilmetil selüloz
Makrogol
Titanyum dioksit
Talk
Kırmızı demir oksit
Sarı 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

LİNAZEP PLUS, karton kutuda, 60 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, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2023/330

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.08.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ