

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rotonda del diametro di 8 mm, rivestita con film di colore rosso chiaro, con "D5" impresso su un lato e il logo Boehringer Ingelheim impresso sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trajenta in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico è indicato per migliorare il controllo della glicemia negli adulti con diabete mellito di tipo 2:

come monoterapia

- quando la metformina non è appropriata a causa di intolleranza o è controindicata a causa di compromissione renale.

come terapia di associazione

- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, compresa l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo della glicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse combinazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose di linagliptin è di 5 mg una volta al giorno. Quando linagliptin è aggiunto a metformina, la dose di metformina deve essere mantenuta e linagliptin deve essere somministrato in concomitanza. Quando linagliptin viene usato in associazione con una sulfanilurea o con insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di linagliptin nei pazienti con compromissione renale.

Compromissione epatica

Gli studi di farmacocinetica suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica, ma l'esperienza clinica in questi pazienti è carente.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età.

Popolazione pediatrica

Uno studio clinico non ha stabilito l'efficacia nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni

(vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2). Pertanto, il trattamento con linagliptin non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti. Linagliptin non è stato studiato in pazienti pediatriche di età inferiore a 10 anni.

Modo di somministrazione

Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta non appena il paziente se ne ricorda. Non si deve assumere una dose doppia nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Linagliptin non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Ipoglicemia

Linagliptin in monoterapia ha mostrato un'incidenza di ipoglicemia paragonabile a quella del placebo. Negli studi clinici con linagliptin come componente di una terapia di associazione con medicinali che non sono noti per causare ipoglicemia (metformina), i tassi di ipoglicemia riportati con linagliptin erano simili a quelli riportati in pazienti che assumevano placebo.

Quando linagliptin è stato aggiunto ad una sulfanilurea (con metformina come terapia di base), l'incidenza di ipoglicemia era aumentata rispetto a quella del placebo (vedere paragrafo 4.8).

Le sulfaniluree e l'insulina sono note per causare ipoglicemia. Pertanto si consiglia cautela quando linagliptin è usato in associazione con una sulfanilurea e/o insulina. Può essere considerata una riduzione della dose di sulfanilurea o insulina (vedere paragrafo 4.2).

Pancreatite acuta

L'uso degli inibitori della DPP-4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati osservati casi di pancreatite acuta in pazienti che assumevano linagliptin. In uno studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale (CARMELINA) con periodo di osservazione mediano di 2,2 anni, è stata segnalata pancreatite acuta accertata nello 0,3 % dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1 % dei pazienti trattati con placebo. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se si sospetta una pancreatite, il trattamento con Trajenta deve essere interrotto; se viene confermata la pancreatite acuta, il trattamento con Trajenta non deve essere ripreso. Si deve prestare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

Pemfigoide bolloso

Sono stati osservati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumevano linagliptin. Nello studio CARMELINA, è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2 % dei pazienti in trattamento con linagliptin e in nessun paziente in trattamento con placebo. Se si sospetta l'insorgenza di pemfigoide bolloso, il trattamento con Trajenta deve essere interrotto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Valutazione delle interazioni *in vitro*

Linagliptin è un competitore debole e un inibitore, basato sul meccanismo, da debole a moderato, dell'isoenzima CYP3A4, ma non inibisce altri isoenzimi CYP. Non è un induttore degli isoenzimi CYP.

Linagliptin è un substrato della glicoproteina P e inibisce il trasporto della digossina mediato dalla glicoproteina P con bassa potenza. Sulla base di questi risultati e degli studi di interazione *in vivo*, è considerato improbabile che linagliptin causi interazioni con altri substrati della P-gp.

Valutazione delle interazioni *in vivo*

Effetti di altri medicinali su linagliptin

I dati clinici sotto descritti suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente significative derivante dalla co-somministrazione di medicinali è basso.

Rifampicina: la co-somministrazione multipla di 5 mg di linagliptin con rifampicina, un potente induttore della glicoproteina P e del CYP3A4, è risultata in una diminuzione rispettivamente del 39,6 % e del 43,8 % dell'AUC e della C_{max} di linagliptin allo stato stazionario e in una diminuzione di circa il 30 % dell'inibizione di DPP-4 a valle. Pertanto la piena efficacia di linagliptin in associazione con potenti induttori della P-gp potrebbe non essere raggiunta, in particolare se questi vengono somministrati a lungo termine. La co-somministrazione con altri potenti induttori della glicoproteina P e del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è stata studiata.

Ritonavir: la co-somministrazione di una dose orale singola di 5 mg di linagliptin e di dosi orali multiple di 200 mg di ritonavir, un potente inibitore della glicoproteina P e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di linagliptin rispettivamente di circa due e tre volte. Le concentrazioni del medicinale non legato, che solitamente sono inferiori all'1 % alla dose terapeutica di linagliptin, erano aumentate di 4-5 volte dopo la co-somministrazione con ritonavir. Le simulazioni delle concentrazioni plasmatiche di linagliptin allo stato stazionario con e senza ritonavir hanno indicato che l'aumento dell'esposizione non è associato ad un aumento dell'accumulo. Queste modifiche della farmacocinetica di linagliptin non sono considerate clinicamente rilevanti. Pertanto non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con altri inibitori della glicoproteina P e del CYP3A4.

Metformina: la co-somministrazione di 850 mg di metformina in dosi multiple tre volte al giorno con 10 mg di linagliptin una volta al giorno non ha alterato in modo clinicamente significativo la farmacocinetica di linagliptin in volontari sani.

Sulfaniluree: la farmacocinetica allo stato stazionario di 5 mg di linagliptin non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di una dose singola di 1,75 mg di glibenclamide (gliburide).

Effetti di linagliptin su altri medicinali

Come descritto di seguito, negli studi clinici linagliptin non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, gliburide, simvastatina, warfarin, digossina o contraccettivi orali, fornendo evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con medicinali substrati di CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteina P e trasportatore di cationi organici (OCT).

Metformina: la co-somministrazione di dosi giornaliere multiple di 10 mg di linagliptin con 850 mg di metformina, un substrato di OCT, non ha avuto un effetto rilevante sulla farmacocinetica di metformina in volontari sani. Pertanto, linagliptin non è un inibitore del trasporto mediato da OCT.

Sulfaniluree: la co-somministrazione di dosi orali multiple di 5 mg di linagliptin e di una dose orale singola di 1,75 mg di glibenclamide (gliburide) è risultata in una diminuzione del 14 % clinicamente non rilevante sia dell'AUC che della C_{max} di glibenclamide. Dal momento che glibenclamide è metabolizzata principalmente dal CYP2C9, questi dati supportano anche la conclusione che linagliptin non è un inibitore del CYP2C9. Non sono attese interazioni clinicamente significative con altre sulfaniluree (per esempio glipizide, tolbutamide e glimepiride), le quali, come glibenclamide, sono eliminate principalmente dal CYP2C9.

Digossina: la co-somministrazione di dosi giornaliere multiple di 5 mg di linagliptin con dosi multiple di 0,25 mg di digossina non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di digossina in volontari sani. Pertanto linagliptin non è un inibitore del trasporto mediato dalla glicoproteina P *in vivo*.

Warfarin: dosi giornaliere multiple di 5 mg di linagliptin non hanno alterato la farmacocinetica dei due enantiomeri S(-) o R(+) di warfarin, un substrato del CYP2C9, somministrato in dose singola.

Simvastatina: dosi giornaliere multiple di linagliptin in volontari sani hanno avuto un effetto minimo

sulla farmacocinetica allo stato stazionario di simvastatina, un substrato sensibile del CYP3A4. A seguito della somministrazione giornaliera di una dose superiore a quella terapeutica di 10 mg di linagliptin in associazione con 40 mg di simvastatina per 6 giorni, l'AUC plasmatica di simvastatina è risultata aumentata del 34 % e la C_{max} plasmatica del 10 %.

Contraccettivi orali: la co-somministrazione con 5 mg di linagliptin non ha alterato la farmacocinetica allo stato stazionario di levonorgestrel o di etinilestradiolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di linagliptin in donne in gravidanza non è stato studiato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di linagliptin durante la gravidanza.

Allattamento

I dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di linagliptin/metaboliti nel latte. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con linagliptin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di linagliptin sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Linagliptin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia soprattutto in caso di associazione a sulfanilurea e/o insulina.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'analisi dei dati aggregati degli studi controllati con placebo, l'incidenza globale di eventi avversi nei pazienti trattati con placebo era simile a quella nei pazienti trattati con 5 mg di linagliptin (63,4 % rispetto a 59,1 %).

L'interruzione della terapia a causa di eventi avversi è stata maggiore nei pazienti a cui era stato somministrato il placebo rispetto a quelli a cui erano stati somministrati 5 mg di linagliptin (4,3 % rispetto a 3,4 %).

La reazione avversa più frequentemente segnalata è stata l'"ipoglicemia", osservata nel 14,8 % dei pazienti trattati con la terapia di associazione triplice, linagliptin più metformina più sulfanilurea, rispetto al 7,6 % nei pazienti trattati con placebo.

Negli studi controllati con placebo il 4,9 % dei pazienti ha manifestato "ipoglicemia" come reazione avversa a linagliptin. Di questi eventi, il 4,0 % è stato di intensità lieve, lo 0,9 % moderata e lo 0,1 % è stato classificato come severo. Casi di pancreatite sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti randomizzati a linagliptin (7 eventi nei 6 580 pazienti trattati con linagliptin rispetto a 2 eventi nei 4 383 pazienti trattati con placebo).

Tabella delle reazioni avverse

A causa dell'impatto della terapia di base sulle reazioni avverse (per esempio sull'ipoglicemia), le reazioni avverse sono state analizzate in base ai rispettivi regimi di trattamento (monoterapia, in aggiunta a metformina, in aggiunta a metformina e sulfanilurea e in aggiunta a insulina).

Gli studi controllati con placebo hanno incluso gli studi in cui linagliptin è stato somministrato come

- monoterapia di breve durata fino a 4 settimane
- monoterapia con durata ≥ 12 settimane
- in aggiunta a metformina
- in aggiunta a metformina + sulfanilurea
- in aggiunta a metformina ed empagliflozin
- in aggiunta a insulina con o senza metformina

Le reazioni avverse, classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e i Termini Preferiti MedDRA, riportate in pazienti a cui sono stati somministrati 5 mg di linagliptin negli studi in doppio cieco, come monoterapia o come terapia aggiuntiva, sono presentate nella tabella sottostante (vedere tabella 1).

Le reazioni avverse sono elencate per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse segnalate in pazienti ai quali è stato giornalmente somministrato linagliptin 5 mg come monoterapia o come terapia aggiuntiva nell'ambito di studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	
Nasofaringite	non comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità (per esempio iperreattività bronchiale)	non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Ipoglicemia ¹	molto comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	non comune
Patologie gastrointestinali	
Pancreatite	raro [#]
Stipsi ²	non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Angioedema*	raro
Orticaria*	raro
Eruzione cutanea*	non comune
Pemfigoide bolloso	raro [#]
Esami diagnostici	
Amilasi aumentata	non comune
Lipasi aumentata**	comune

* Sulla base dell'esperienza post-marketing

** Sulla base degli aumenti della lipasi > 3 volte l'ULN (*Upper Limit of Normal* – Limite superiore di normalità) osservati negli studi clinici

Sulla base dello studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA), vedere anche sotto

¹ Reazione avversa osservata in combinazione con metformina più sulfanilurea.

² Reazione avversa osservata in combinazione con insulina.

Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

Lo studio CARMELINA ha valutato la sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin rispetto a placebo in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e rischio cardiovascolare (CV) aumentato evidenziato da

storia precedente di comprovata malattia macrovascolare o renale (vedere paragrafo 5.1). Lo studio ha coinvolto 3 494 pazienti trattati con linagliptin (5 mg) e 3 485 pazienti trattati con placebo. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia standard mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA_{1c} e fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi ed eventi avversi gravi nei pazienti che ricevevano linagliptin è stata simile a quella dei pazienti che ricevevano placebo. I dati di sicurezza ottenuti in questo studio sono risultati in linea con il profilo di sicurezza già noto di linagliptin.

Nella popolazione trattata, eventi ipoglicemici severi (che hanno necessitato di assistenza) sono stati segnalati nel 3,0 % dei pazienti trattati con linagliptin e nel 3,1 % di quelli trattati con placebo. Tra i pazienti che utilizzavano sulfanilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 2,0 % in quelli trattati con linagliptin e dell'1,7 % in quelli trattati con placebo. Tra i pazienti che utilizzavano insulina al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 4,4 % in quelli trattati con linagliptin e del 4,9 % in quelli trattati con placebo.

Nel periodo di osservazione globale dello studio, è stata segnalata pancreatite acuta accertata nello 0,3 % dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1 % dei pazienti trattati con placebo.

Nello studio CARMELINA, è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2 % dei pazienti trattati con linagliptin e in nessun paziente trattato con placebo.

Popolazione pediatrica

Complessivamente, negli studi clinici in pazienti pediatrici con diabete mellito di tipo 2 di età compresa tra 10 e 17 anni, il profilo di sicurezza di linagliptin è risultato simile a quello osservato nella popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Durante studi clinici controllati in volontari sani, dosi singole fino a 600 mg di linagliptin (equivalente a 120 volte la dose raccomandata) sono state generalmente ben tollerate. Non c'è esperienza con dosi superiori a 600 mg nell'uomo.

Terapia

In caso di sovradosaggio, è ragionevole utilizzare le abituali misure di supporto, per esempio rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, ricorrere al monitoraggio clinico e se necessario, istituire misure cliniche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali usati nel diabete, inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), codice ATC: A10BH05.

Meccanismo d'azione

Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4, EC 3.4.14.5), un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretine GLP-1 e GIP (peptide-1 simil-glucagone, polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretinici sono coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del

glucosio. Le incretine sono secrete a un basso livello basale durante la giornata e i livelli aumentano immediatamente dopo l'assunzione di cibo. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua secrezione dalle cellule beta pancreatiche in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre GLP-1 riduce anche la secrezione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, portando a una riduzione della produzione di glucosio epatico. Linagliptin si lega molto efficacemente a DPP-4 in maniera reversibile e in questo modo porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva. Linagliptin aumenta in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuisce la secrezione di glucagone, risultando pertanto in un miglioramento generale dell'omeostasi del glucosio. Linagliptin si lega selettivamente a DPP-4 e presenta *in vitro* una selettività > 10 000 volte rispetto a quella per DPP-8 o DPP-9.

Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti 8 studi di fase III randomizzati e controllati, che hanno coinvolto 5 239 pazienti con diabete di tipo 2, dei quali 3 319 sono stati trattati con linagliptin per valutarne l'efficacia e la sicurezza. Questi studi hanno incluso 929 pazienti di età pari o superiore a 65 anni che assumevano linagliptin. Hanno assunto linagliptin anche 1 238 pazienti con compromissione renale lieve e 143 pazienti con compromissione renale moderata. Linagliptin assunto una volta al giorno ha prodotto miglioramenti clinicamente significativi sul controllo glicemico, senza alcun cambiamento clinicamente rilevante del peso corporeo. Sono state riscontrate riduzioni simili dell'emoglobina glicosilata A_{1c} (HbA_{1c}) nei diversi sottogruppi, inclusi quelli relativi a sesso, età, compromissione renale e indice di massa corporea (BMI). Un livello basale di HbA_{1c} più elevato era associato a una maggiore riduzione di HbA_{1c}. Negli studi aggregati è stata riscontrata una differenza significativa nella riduzione di HbA_{1c} tra pazienti asiatici (0,8 %) e pazienti caucasici (0,5 %).

Linagliptin come monoterapia in pazienti che non possono essere trattati con metformina

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin come monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 24 settimane. Il trattamento con 5 mg di linagliptin una volta al giorno ha prodotto un miglioramento significativo dell'HbA_{1c} (variazione di -0,69 % rispetto al placebo), in pazienti con livello basale di HbA_{1c} pari a circa l'8 %. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (*fasting plasma glucose*, FPG) e della glicemia postprandiale a 2 ore (PPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in monoterapia sono state anche valutate in uno studio in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 18 settimane, in pazienti per i quali la terapia con metformina non è appropriata a causa di intolleranza o è controindicata a causa della compromissione renale. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA_{1c} (variazione di -0,57 % rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA_{1c} di 8,09 %. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

Linagliptin come terapia aggiuntiva a metformina

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in associazione con metformina sono state valutate in uno studio a doppio cieco controllato con placebo della durata di 24 settimane. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA_{1c} (variazione di -0,64 % rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA_{1c} dell'8 %. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) e della glicemia postprandiale a 2 ore (PPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

Linagliptin come terapia aggiuntiva alla combinazione di metformina e sulfanilurea

Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di 5 mg di linagliptin rispetto al placebo in pazienti che non erano sufficientemente controllati con un'associazione di metformina e sulfanilurea. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA_{1c} (variazione di -0,62 % rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA_{1c} di 8,14 %. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi del livello della glicemia a digiuno (FPG) e postprandiale a 2 ore (PPG) nei pazienti rispetto al placebo.

Linagliptin come terapia aggiuntiva alla combinazione di metformina ed empagliflozin

In pazienti non adeguatamente controllati con metformina ed empagliflozin (10 mg (n = 247) o 25 mg (n = 217)), il trattamento di 24 settimane con terapia aggiuntiva di linagliptin 5 mg ha prodotto riduzioni medie aggiustate dell'HbA_{1c} dai valori basali, rispettivamente, di -0,53 % [differenza significativa rispetto alla terapia aggiuntiva con placebo -0,32 % (IC 95 % -0,52, -0,13)] e -0,58 % [differenza significativa rispetto alla terapia aggiuntiva con placebo -0,47 % (IC 95 % -0,66, -0,28)]. Una percentuale maggiore statisticamente significativa di pazienti con valori basali di HbA_{1c} ≥ 7,0 % e trattati con linagliptin 5 mg ha raggiunto un valore target di HbA_{1c} < 7 % rispetto al placebo.

Linagliptin come terapia aggiuntiva a insulina

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin 5 mg in associazione con la sola insulina o in combinazione con metformina e/o pioglitazone sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato con placebo della durata di 24 settimane. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA_{1c} (variazione di -0,65 % rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA_{1c} dell'8,3 %. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) ed una maggiore percentuale di pazienti ha raggiunto un target di HbA_{1c} < 7,0 % rispetto al placebo. Tale risultato è stato raggiunto con una dose stabile di insulina (40,1 UI). Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi. Gli effetti sui lipidi plasmatici sono stati trascurabili. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo (linagliptin 22,2 %; placebo 21,2 %).

Dati a 24 mesi su linagliptin come terapia aggiuntiva a metformina rispetto a glimepiride

In uno studio in cui sono state confrontate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di 5 mg di linagliptin o di glimepiride (dose media di 3 mg) a metformina in monoterapia, in pazienti con controllo glicemico non adeguato, la riduzione media di HbA_{1c} è stata del -0,16 % con linagliptin (valore basale medio di HbA_{1c} 7,69 %) e del -0,36 % con glimepiride (valore basale medio di HbA_{1c} 7,69 %), con una differenza media di trattamento dello 0,20 % (IC 97,5 %: 0,09, 0,299). L'incidenza di ipoglicemia nel gruppo trattato con linagliptin (7,5 %) è stata significativamente inferiore a quella del gruppo trattato con glimepiride (36,1 %). I pazienti trattati con linagliptin hanno mostrato una diminuzione media significativa del peso corporeo dal valore basale rispetto a un aumento di peso significativo nei pazienti a cui è stato somministrato glimepiride (-1,39 vs +1,29 kg).

Linagliptin come terapia aggiuntiva nei pazienti con compromissione renale severa, dati controllati verso placebo a 12 settimane (terapia di base stabile) ed estensione a 40 settimane controllata verso placebo (terapia di base variabile)

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin sono state valutate anche in pazienti con diabete di tipo 2 con compromissione renale severa in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 12 settimane, durante le quali le terapie ipoglicemizanti di base sono state mantenute stabili. Alla maggior parte dei pazienti (80,5 %) è stata somministrata insulina come terapia di base, da sola o in associazione con altri antidiabetici orali quali sulfanilurea, glinide e pioglitazone. È seguito un ulteriore periodo di follow-up di 40 settimane di trattamento durante il quale era consentito apportare aggiustamenti alla dose delle terapie antidiabetiche di base.

Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA_{1c} (variazione di -0,59 % rispetto al placebo dopo 12 settimane), da un valore basale medio di HbA_{1c} di 8,2 %. La differenza osservata nell'HbA_{1c} rispetto al placebo era di -0,72 % dopo 52 settimane.

Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin è stata superiore a quella dei pazienti trattati con placebo, a causa di un aumento delle ipoglicemie asintomatiche. Non vi è stata alcuna differenza tra i gruppi negli episodi ipoglicemici severi.

Linagliptin come terapia aggiuntiva negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 sono state valutate in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane. I pazienti hanno ricevuto metformina e/o sulfanilurea e/o insulina come terapia di base. Le dosi dei medicinali antidiabetici di

base sono state mantenute stabili durante le prime 12 settimane, dopodiché sono stati permessi aggiustamenti dei dosaggi. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi della HbA_{1c} (variazione di -0,64 % rispetto al placebo dopo 24 settimane), da un valore basale medio di HbA_{1c} pari a 7,8 %. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi.

Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

Lo studio CARMELINA è stato uno studio randomizzato condotto su 6 979 pazienti affetti da diabete di tipo 2 con rischio CV aumentato evidenziato da storia di malattia macrovascolare o renale accelerata che sono stati trattati con linagliptin 5 mg (3 494) o placebo (3 485) aggiunti alla terapia standard mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA_{1c}, fattori di rischio CV e malattia renale. La popolazione dello studio ha incluso 1 211 (17,4 %) pazienti di età ≥ 75 anni e 4 348 (62,3 %) pazienti con compromissione renale. Il 19 % circa della popolazione presentava eGFR ≥ 45 e < 60 mL/min/1,73 m², il 28 % della popolazione presentava eGFR ≥ 30 e < 45 mL/min/1,73 m² e il 15 % presentava eGFR < 30 mL/min/1,73 m². Il valore medio di HbA_{1c} al basale era dell'8,0 %.

Lo studio è stato progettato per dimostrare la non inferiorità per l'endpoint cardiovascolare primario composto dal primo evento di morte cardiovascolare o di infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale (3P-MACE). L'endpoint renale composto era definito come morte renale o malattia renale di stadio terminale prolungata o riduzione prolungata di almeno il 40 % dell'eGFR.

Dopo un follow-up mediano di 2,2 anni, linagliptin, quando aggiunto alla terapia abituale, non ha causato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o di eventi renali. Non si è verificato un aumento del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca, che era un endpoint aggiuntivo aggiudicato rispetto alla terapia abituale senza linagliptin in pazienti affetti da diabete di tipo 2 (vedere la Tabella 2).

Tabella 2 Esiti cardiovascolari e renali per gruppo di trattamento nello studio CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Rapporto di rischio (IC 95 %)
	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1 000 AP*	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1 000 AP*	
Numero di pazienti	3 494		3 485		
Endpoint CV composito primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Endpoint renale composito secondario (morte renale, ESRD, riduzione prolungata del 40 % dell'eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalità per tutte le cause	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Morte CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Ricovero per insufficienza cardiaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

* AP = anni paziente

** Test di non inferiorità per dimostrare che il limite superiore dell'IC 95 % per il rapporto di rischio è inferiore

a 1,3

Nelle analisi sulla progressione dell'albuminuria (variazione da normoalbuminuria a micro- o macroalbuminuria, o da microalbuminuria a macroalbuminuria) il rapporto di rischio stimato è stato di 0,86 (IC 95 % 0,78, 0,95) per linagliptin rispetto a placebo.

Studio sulla sicurezza cardiovascolare di linagliptin (CAROLINA)

Lo studio CAROLINA è stato uno studio randomizzato condotto su 6 033 pazienti affetti da diabete di tipo 2 in fase iniziale con rischio CV aumentato o complicanze accertate che sono stati trattati con linagliptin 5 mg (3 023) o glimepiride 1-4 mg (3 010) aggiunti alla terapia standard (inclusa la terapia di base con metformina nell'83 % dei pazienti) mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA_{1c} e fattori di rischio CV. La popolazione dello studio aveva un'età media di 64 anni e ha incluso 2 030 pazienti (34 %) di età ≥ 70 anni. La popolazione dello studio ha incluso 2 089 pazienti (35 %) con malattia cardiovascolare e 1 130 pazienti (19 %) con compromissione renale con eGFR < 60 mL/min/1,73 m² al basale. Il valore medio di HbA_{1c} al basale era del 7,15 %.

Lo studio è stato progettato per dimostrare la non inferiorità per l'endpoint cardiovascolare primario composto dal primo evento di morte cardiovascolare o di infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale (3P-MACE).

Dopo un follow-up mediano di 6,25 anni, linagliptin non ha causato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (vedere la Tabella 3) rispetto a glimepiride. I risultati sono stati coerenti nei pazienti trattati con o senza metformina.

Tabella 3 Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e mortalità per gruppo di trattamento nello studio CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Rapporto di rischio (IC 95 %)
	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1 000 AP*	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1 000 AP*	
Numero di pazienti	3 023		3 010		
Endpoint CV composito primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalità per tutte le cause	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Morte CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Ricovero per insufficienza cardiaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* AP = anni paziente

** Test di non inferiorità per dimostrare che il limite superiore dell'IC 95 % per il rapporto di rischio è inferiore a 1,3

Per l'intero periodo di trattamento (tempo mediano di trattamento 5,9 anni), il tasso di pazienti con ipoglicemia moderata o severa è stato del 6,5 % con linagliptin rispetto al 30,9 % con glimepiride; ipoglicemia severa si è verificata nello 0,3 % dei pazienti trattati con linagliptin rispetto al 2,2 % dei pazienti trattati con glimepiride.

Popolazione pediatrica

L'efficacia clinica e la sicurezza di empagliflozin 10 mg, con potenziale aumento della dose a 25 mg,

o linagliptin 5 mg una volta al giorno sono state studiate in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli (DINAMO) della durata di 26 settimane, con periodo di estensione di sicurezza con trattamento attivo in doppio cieco fino a 52 settimane. Il valore medio di HbA_{1c} al basale era dell'8,03 %. Il trattamento con linagliptin 5 mg non ha prodotto un miglioramento significativo dell'HbA_{1c}. La differenza di trattamento della variazione media aggiustata dell'HbA_{1c} dopo 26 settimane tra linagliptin e placebo era del -0,34 % (IC 95 % -0,99, 0,30; p = 0,2935). La variazione media aggiustata dell'HbA_{1c} dal basale era dello 0,33 % nei pazienti trattati con linagliptin e dello 0,68 % nei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di linagliptin è stata ampiamente caratterizzata in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale di una dose di 5 mg a pazienti o volontari sani, linagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime (T_{max} mediano) verificatesi 1,5 ore dopo l'assunzione della dose.

Le concentrazioni plasmatiche di linagliptin diminuiscono in maniera trifasica con una lunga emivita terminale (emivita terminale per linagliptin superiore a 100 ore), che è per lo più correlata allo stretto legame saturabile di linagliptin con DPP-4 e che non contribuisce all'accumulo del medicinale. L'emivita effettiva per l'accumulo di linagliptin, determinata in seguito alla somministrazione orale di dosi multiple di 5 mg di linagliptin, è di circa 12 ore. Dopo somministrazione una volta al giorno di 5 mg di linagliptin, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro la terza dose. L'AUC plasmatica di linagliptin è aumentata di circa il 33 % a seguito di dosi di 5 mg allo stato stazionario rispetto alla prima dose. I coefficienti di variazione dell'AUC di linagliptin intra-individuale e inter-individuale erano bassi (rispettivamente 12,6 % e 28,5 %). Dal momento che il legame di linagliptin con DPP-4 è dipendente dalla concentrazione, la farmacocinetica di linagliptin basata sull'esposizione totale non è lineare; infatti l'AUC plasmatica totale di linagliptin era aumentata in modo meno che proporzionale alla dose, mentre l'AUC del medicinale non legato aumenta in maniera quasi proporzionale alla dose. La farmacocinetica di linagliptin era generalmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di linagliptin è di circa il 30 %. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi con linagliptin ha prolungato il tempo necessario per raggiungere la C_{max} di 2 ore e ha ridotto la C_{max} del 15 %, ma non è stata osservata alcuna influenza sull'AUC_{0-72h}. Non è attesa alcuna variazione clinicamente rilevante sui valori di C_{max} e T_{max}; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Come risultato del legame con i tessuti, il volume apparente di distribuzione medio allo stato stazionario dopo una dose singola di 5 mg di linagliptin per via endovenosa in soggetti sani è di circa 1110 litri, il che indica che linagliptin si distribuisce ampiamente nei tessuti. Il legame di linagliptin con le proteine plasmatiche è dipendente dalla concentrazione e diminuisce da circa il 99 % a 1 nmol/L fino a 75-89 % a ≥ 30 nmol/L, riflettendo la saturazione del legame con DPP-4 con l'aumento della concentrazione di linagliptin. Ad alte concentrazioni, alle quali la DPP-4 è completamente saturata, il 70-80 % di linagliptin era legato a proteine plasmatiche diverse da DPP-4, pertanto il 30-20 % era presente nel plasma in forma libera.

Biotrasformazione

A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [¹⁴C], circa il 5 % della radioattività è stata eliminata nelle urine. Il metabolismo gioca un ruolo subordinato nell'eliminazione di linagliptin. È stato rilevato un metabolita principale con un'esposizione relativa del 13,3 % di linagliptin allo stato stazionario, che è risultato farmacologicamente inattivo e pertanto non contribuisce all'attività di inibizione di linagliptin sulla DPP-4 plasmatica.

Eliminazione

A seguito della somministrazione di una dose orale di linagliptin [¹⁴C] a soggetti sani, circa l'85 % della radioattività somministrata è stata eliminata nelle feci (80 %) o nelle urine (5 %) entro 4 giorni dalla somministrazione. La clearance renale allo stato stazionario era di circa 70 mL/min.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

È stato condotto uno studio in aperto a dose multipla per valutare la farmacocinetica di linagliptin (dose da 5 mg) in pazienti con vari gradi di insufficienza renale cronica rispetto a soggetti sani di controllo. Lo studio ha incluso pazienti con insufficienza renale classificata sulla base della clearance della creatinina come lieve (da 50 a < 80 mL/min), moderata (da 30 a < 50 mL/min) e severa (< 30 mL/min), così come pazienti con ESRD in emodialisi. Inoltre i pazienti con T2DM e compromissione renale severa (< 30 mL/min) erano comparati ai pazienti con T2DM con funzionalità renale normale. La clearance della creatinina è stata valutata tramite misurazioni della clearance urinaria della creatinina di 24 ore oppure è stata stimata dalla creatinina sierica sulla base della formula di Cockcroft-Gault: $CrCl = (140 - \text{età}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sierica}$ [$\times 0,85$ per pazienti di sesso femminile], dove l'età è espressa in anni, il peso in kg e la creatinina sierica in mg/dL. Allo stato stazionario, l'esposizione a linagliptin nei pazienti con compromissione renale lieve era simile a quella dei soggetti sani. Nella compromissione renale moderata, è stato osservato un moderato aumento dell'esposizione pari a 1,7 volte rispetto al controllo. L'esposizione nei pazienti T2DM con insufficienza renale severa era aumentata di circa 1,4 volte rispetto ai pazienti T2DM con funzionalità renale normale. Le previsioni per l'AUC di linagliptin allo stato stazionario nei pazienti con ESRD hanno indicato un'esposizione simile a quella dei pazienti con compromissione renale moderata o severa. Inoltre non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti con qualsiasi grado di insufficienza renale.

Compromissione epatica

In pazienti non diabetici con insufficienza epatica lieve, moderata e severa (secondo la classificazione di Child-Pugh), l'AUC e la C_{max} media di linagliptin erano simili a quelle dei relativi controlli sani a seguito di somministrazioni di dosi multiple di 5 mg di linagliptin. Non viene proposto alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti diabetici con compromissione epatica lieve, moderata e severa.

Indice di massa corporea (BMI)

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in funzione del BMI. In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il BMI non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. Gli studi clinici prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati condotti con un valore di BMI fino a 40 kg/m².

Sesso

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in funzione del sesso. In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il sesso non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin.

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in funzione dell'età fino a 80 anni, in quanto in un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II l'età non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. I soggetti anziani (65-80 anni, il paziente più anziano aveva 78 anni) avevano concentrazioni plasmatiche di linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani.

Popolazione pediatrica

Uno studio pediatrico di fase II ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di 1 mg e 5 mg di linagliptin in bambini e adolescenti da ≥ 10 a < 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei

sogetti adulti. Linagliptin 5 mg ha mostrato superiorità rispetto a 1 mg per quanto riguarda l'inibizione della DPP-4 (72 % vs 32 %, $p = 0,0050$) e una riduzione numericamente maggiore per quanto riguarda la variazione media aggiustata di HbA_{1c} rispetto al basale (-0,63 % vs -0,48 %, non specificato). Data la natura limitata dei set di dati, i risultati devono essere interpretati con cautela.

Uno studio pediatrico di fase III ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica (variazione di HbA_{1c} rispetto al basale) di 5 mg di linagliptin in bambini e adolescenti da 10 a 17 anni di età con diabete mellito di tipo 2. Il rapporto esposizione-risposta osservato è risultato generalmente paragonabile tra pazienti pediatrici e adulti, anche se con un minore effetto stimato del medicinale nei bambini. La somministrazione orale di linagliptin ha determinato un'esposizione nel range osservato per i pazienti adulti. La media geometrica delle concentrazioni di valle e la media geometrica delle concentrazioni osservate 1,5 ore post-somministrazione (che rappresentano la concentrazione attorno al t_{max}) allo stato stazionario erano rispettivamente di 4,30 nmol/L e 12,6 nmol/L. Le concentrazioni plasmatiche corrispondenti nei pazienti adulti erano di 6,04 nmol/L e 15,1 nmol/L.

Etnia

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio in funzione dell'etnia. In un'analisi composita dei dati di farmacocinetica disponibili, che includeva pazienti di origine caucasica, ispanica, africana e asiatica, l'etnia non ha avuto alcun effetto evidente sulle concentrazioni plasmatiche di linagliptin. Inoltre le caratteristiche farmacocinetiche di linagliptin sono risultate simili in studi di fase I dedicati in volontari sani giapponesi, cinesi e caucasici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Fegato, reni e tratto gastrointestinale sono i principali organi bersaglio della tossicità nei topi e nei ratti a dosi ripetute di linagliptin 300 volte superiori all'esposizione umana.

Nei ratti sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi, sulla tiroide e sugli organi linfatici a livelli superiori a 1 500 volte l'esposizione umana. Nei cani sono state osservate forti reazioni pseudoallergiche a dosi medie, che hanno secondariamente causato variazioni a livello cardiovascolare, considerate specifiche dei cani. Il fegato, i reni, lo stomaco, gli organi riproduttivi, il timo, la milza e i linfonodi erano organi bersaglio della tossicità nelle scimmie *Cynomolgus* a livelli superiori a 450 volte l'esposizione umana. A livelli superiori a 100 volte l'esposizione umana, il risultato principale in queste scimmie è stata l'irritazione dello stomaco.

Linagliptin e il suo metabolita principale non mostrano potenziale genotossico.

Studi di carcinogenicità per via orale della durata di 2 anni in ratti e topi non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità in ratti o topi di sesso maschile. Solamente nei topi di sesso femminile si è registrata un'incidenza significativamente maggiore di linfoma maligno alla dose più elevata (> 200 volte l'esposizione umana), che non è considerata rilevante per l'uomo (spiegazione: incidenza non correlata al trattamento, ma dovuta all'alta variabilità dell'incidenza di tale evento). Sulla base di questi studi non vi è preoccupazione per la carcinogenicità nell'uomo.

Il NOAEL per la fertilità, lo sviluppo embrionale precoce e la teratogenicità nei ratti è stato fissato a > 900 volte l'esposizione umana. Il NOAEL per la tossicità materna, embriofetale e della prole nei ratti era 49 volte l'esposizione umana. Nessun effetto teratogeno è stato osservato nei conigli a > 1 000 volte l'esposizione umana. È stato derivato un NOAEL di 78 volte l'esposizione umana per la tossicità embriofetale nei conigli, e per la tossicità materna il NOAEL era di 2,1 volte l'esposizione umana. Pertanto è considerato improbabile che linagliptin influisca sulla riproduzione a esposizioni terapeutiche nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Mannitolo

Amido pregelatinizzato (di mais)
Amido di mais
Copovidone
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa
Titanio diossido (E171)
Talco
Macrogol (6000)
Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister divisibili per dose unitaria alu/alu, in scatole contenenti 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 e 120 × 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/707/001 (10 × 1 compresse)
EU/1/11/707/002 (14 × 1 compresse)
EU/1/11/707/003 (28 × 1 compresse)
EU/1/11/707/004 (30 × 1 compresse)
EU/1/11/707/005 (56 × 1 compresse)
EU/1/11/707/006 (60 × 1 compresse)
EU/1/11/707/007 (84 × 1 compresse)
EU/1/11/707/008 (90 × 1 compresse)
EU/1/11/707/009 (98 × 1 compresse)
EU/1/11/707/010 (100 × 1 compresse)

EU/1/11/707/011 (120 × 1 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grecia

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).