SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Linatra Combo 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Linatra Combo 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Linatra Combo 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 850 mg metforminklorida.

Linatra Combo 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Jedna tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Linatra Combo 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Svijetlonarančaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim natpisom "MLL" s jedne strane i bez oznake s druge strane.
Dimenzije filmom obloženih tableta: duljina 19,1 mm ± 0,3 mm; širina 9,2 mm ± 0,3 mm.

Linatra Combo 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Svijetloružičaste, ovalne, bikonveksne, filmom obložene tablete s utisnutim natpisom "MLH" s jedne strane i bez oznake s druge strane.
Dimenzije filmom obloženih tableta: duljina 19,1 mm ± 0,3 mm; širina 9,2 mm ± 0,3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Linatra Combo je indicirana u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelesnoj aktivnosti za poboljšanje kontrole glikemije:

- u bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola na njihovoj maksimalno podnošljivoj dozi samog metformina
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, u bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i tih lijekova
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom linagliptina i metformina u obliku zasebnih tableta.

(za dostupne podatke o različitim kombinacijama vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega (GFR≥90 ml/min)
Dozu antihiperglikemijske terapije lijekom Linatra Combo potrebno je individualizirati na temelju bolesnikovog trenutnog režima, učinkovitosti i podnošljivosti, pri čemu se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena dnevna doza od 5 mg linagliptina plus 2000 mg metforminklorida.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Bolesnici u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola na maksimalnoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom
Za bolesnike u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola metforminom kao monoterapijom, uobičajena početna doza lijeka Linatra Combo mora osigurati linagliptin u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno (ukupna dnevna doza 5 mg) plus doza metformina koja se već uzima.

Bolesnici koji se prebacuju s istovremene primjene linagliptina i metformina
Za bolesnike koji se prebacuju s istovremene primjene linagliptina i metformina, primjenu lijeka Linatra Combo je potrebno početi na dozi linagliptina i metformina koja se već uzima.

Bolesnici u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola na dvostrukom kombiniranom liječenju s maksimalnom podnošljivom dozom metformina i sulfonilureje
Doza lijeka Linatra Combo mora osigurati linagliptin u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno (ukupna dnevna doza 5 mg) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. Kada se linagliptin plus metforminklorid primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola dvostrukim kombiniranim liječenjem inzulinom uz maksimalnu podnošljivu dozu metformina
Doza lijeka Linatra Combo mora osigurati linagliptin u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno (ukupna dnevna doza 5 mg) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. Kada se linagliptin plus metforminklorid primjenjuje u kombinaciji s inzulinom, može biti potrebna niža doza inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za različite doze metformina, Linatra Combo je dostupna u jačinama od 2,5 mg linagliptina plus 850 mg metforminklorida i 2,5 mg linagliptina plus 1000 mg metforminklorida.

Posebne populacije
Starije osobe
Budući da se metformin izlučuje putem bubrega, Linatra Combo se mora uzimati s oprezom kako se dob povećava. Praćenje funkcije bubrega je nužno kako bi se pomoglo u prevenciji laktacidoze povezane s metforminom, naročito u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega
Brzinu glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR) treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.
Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR<60 ml/min.
Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Linatra Combo, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

Tablica 1: Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

GFR ml/min	**Metformin**	**Linagliptin**
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Nema prilagođavanja doze
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Nema prilagođavanja doze
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Nema prilagođavanja doze
<30	Metformin je kontraindiciran.	Nema prilagođavanja doze

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Oštećenje funkcije jetre
Linatra Combo se ne preporučuje u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre zbog djelatne tvari metformina (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Nedostaje kliničko iskustvo s kombinacijom linagliptin+metformin u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Pedijatrijska populacija
Kliničko ispitivanje nije ustanovilo djelotvornost u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 17 godina (vidjeti dijelove 4.8, 5.1 i 5.2). Stoga se ne preporučuje liječenje djece i adolescenata linagliptinom. Linagliptin nije ispitan u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina.

Način primjene
Linatra Combo se uzima dvaput dnevno uz obroke kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.
Svi bolesnici moraju nastaviti svoju dijetu s odgovarajućom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom moraju nastaviti režim prehrane s ograničenim energetskim unosom.

U slučaju propuštanja doze, potrebno ju je uzeti čim se bolesnik sjeti. Međutim, ne smije se istovremeno uzeti dvostruka doza. U tom je slučaju propuštenu dozu potrebno preskočiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza).
- Dijabetička pretkoma.
- Teško zatajenje bubrega (GFR <30 ml/min).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka.
- Bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva (naročito akutna bolest ili pogoršanje kronične bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavnog infarkta miokarda, šoka.
- Oštećenje funkcije jetre, akutna alkoholna intoksikacija, alkoholizam (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito
Linatra Combo se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1.

Hipoglikemija
Kada se na osnovno liječenje metforminom dodao linagliptin uz sulfonilureju, povećala se incidencija hipoglikemije u odnosu na placebo.

Poznato je da sulfonilureje i inzulin izazivaju hipoglikemiju. Stoga se savjetuje oprez kada se Linatra Combo primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom. Može se razmotriti sniženje doze sulfonilureje ili inzulina (vidjeti dio 4.2).

Hipoglikemija nije utvrđena kao nuspojava linagliptina, metformina ili kombinacije linagliptin plus metformin. U kliničkim ispitivanjima, stope incidencije hipoglikemije bile su usporedivo niske u bolesnika koji su uzimali linagliptin u kombinaciji s metforminom ili metformin kao monoterapiju.

Laktacidoza
Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.
U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL)). Drugi su čimbenici rizika za laktacidozu prekomjerni unos alkohola, oštećenje funkcije jetre, neodgovarajuće kontrolirana šećerna bolest, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Bolesnici s potvrđenom ili suspektnom mitohondrijskom bolešću:
U bolesnika s potvrđenom mitohondrijskom bolešću kao što su sindrom mitohondrijske encefalopatije, laktacidoze i epizoda sličnih moždanom udaru (engl. Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) i šećerna bolest i gluhoća naslijeđeni od majke (engl. Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), metformin se ne preporučuje zbog rizika od egzacerbacije laktacidoze i neuroloških komplikacija koje mogu dovesti do pogoršanja bolesti.

U slučaju znakova i simptoma koji upućuju na sindrom MELAS ili MIDD nakon uzimanja metformina, liječenje metforminom mora se odmah prekinuti i provesti hitna dijagnostička obrada.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava
Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.5.

Funkcija bubrega
GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR <30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3.

Funkcija srca
Bolesnici sa zatajenjem srca imaju veći rizik od hipoksije i oštećenja funkcije bubrega. U bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca, Linatra Combo se može primjenjivati uz redoviti nadzor funkcije srca i bubrega. U bolesnika s akutnim i nestabilnim zatajenjem srca, Linatra Combo je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Kirurški zahvat
Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Starije osobe
Nužan je oprez u liječenju bolesnika u dobi od 80 i više godina (vidjeti dio 4.2).

Promjena u kliničkom statusu bolesnika s prethodno kontroliranom šećernom bolešću tipa 2
Budući da Linatra Combo sadrži metformin, bolesnik s prethodno dobro kontroliranom šećernom bolešću tipa 2 koji uzima Linatra Combo i razvije poremećaje laboratorijskih nalaza ili kliničku bolest (naročito nejasno i loše definiranu bolest), mora se hitno ocijeniti u pogledu dokaza ketoacidoze ili laktacidoze. Pretraga mora uključivati elektrolite i ketone u serumu, glukozu u krvi i, ako je indicirano, pH i vrijednost laktata, piruvata i metformina u krvi. Ako nastupi acidoza bilo kojeg oblika, liječenje lijekom Linatra Combo mora se smjesta prekinuti, te započeti druge odgovarajuće korektivne mjere.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Akutni pankreatitis
Upotreba DPP-4 inhibitora povezana je s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U bolesnika koji uzimaju linagliptin opažen je akutni pankreatitis. Tijekom ispitivanja sigurnosti primjene za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA) uz medijan razdoblja promatranja od 2,2 godine, ustanovljeni akutni pankreatitis bio je prijavljen u 0,3 % bolesnika liječenih linagliptinom te u 0,1 % bolesnika koji su primali placebo.
Bolesnike je potrebno informirati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Linatra Combo; a ukoliko se akutni pankreatitis potvrdi, Linatra Combo se ne smije ponovo primijeniti. Potreban je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Bulozni pemfigoid
Bulozni pemfigoid opažen je u bolesnika koji uzimaju linagliptin. Tijekom ispitivanja CARMELINA, bulozni pemfigoid bio je prijavljen u 0,2 % bolesnika na liječenju linagliptinom te ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Linatra Combo.

Vitamin B_{12}
Metformin može sniziti razine vitamina B_{12}. Rizik od nastanka niskih razina vitamina B_{12} povećava se s povećanjem doze metformina, trajanjem liječenja i/ili u bolesnika s čimbenicima rizika za koje je poznato da uzrokuju nedostatak vitamina B_{12}. U slučaju sumnje na nedostatak vitamina B_{12} (kao kod anemije ili neuropatije), potrebno je pratiti razine vitamina B_{12} u serumu. Periodično praćenje razine vitamina B_{12} može biti potrebno u bolesnika s čimbenicima rizika za nedostatak vitamina B_{12}.
Potrebno je nastaviti terapiju metforminom sve dok se podnosi i nije kontraindicirana te dok se provodi odgovarajuća terapija za korigiranje nedostatka vitamina B_{12} u skladu s trenutnim kliničkim smjernicama.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Međutim, takva ispitivanja provedena su s pojedinim djelatnim tvarima, tj. linagliptinom i metforminom. Istovremena primjena višekratnih doza linagliptina i metformina nije značajno promijenila farmakokinetiku bilo linagliptina ili metformina u zdravih dobrovoljaca i bolesnika.

Linagliptin
Procjena interakcija in vitro
Linagliptin je niskokompetitivan te slab do umjeren, mehanizmom uvjetovan inhibitor izoenzima CYP-a pod nazivom CYP3A4, ali ne inhibira druge izoenzime CYP-a. Nije induktor izoenzima CYP-a.

Linagliptin je supstrat P-glikoproteina i s niskom potentnošću inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom. Na osnovi ovih rezultata kao i *in vivo* ispitivanja interakcija lijekova, smatra se da linagliptin neće uzrokovati interakcije s drugim P-gp supstratima.

Procjena interakcija in vivo
Učinci drugih lijekova na linagliptin
U nastavku opisani klinički podaci upućuju na to da je rizik od klinički značajnih interakcija s istovremeno primijenjenim lijekovima nizak.

Metformin
Istovremena primjena višekratnih doza metforminklorida od 850 mg tri puta dnevno s 10 mg linagliptina jedanput dnevno nije klinički značajno promijenila farmakokinetiku linagliptina u zdravih ispitanika.

Sulfonilureje
Farmakokinetika 5 mg linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nije se promijenila uslijed istodobne primjene jednokratne doze od 1,75 mg glibenklamida (gliburid).

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Ritonavir
Istovremena primjena jednokratne oralne doze 5 mg linagliptina i višekratnih oralnih doza 200 mg ritonavira, snažnog inhibitora P-glikoproteina i CYP3A4, povećala je AUC i C_{max} linagliptina oko dva, odnosno tri puta. Koncentracije nevezanog lijeka, koje su obično niže od 1 % pri terapijskoj dozi linagliptina, povećale su se 4-5 puta nakon istovremene primjene s ritonavirom. Simulacije koncentracija linagliptina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, uz primjenu ili bez primjene ritonavira, ukazale su na to da povećanje u izloženosti neće biti povezano s povećanom akumulacijom. Ove promjene u farmakokinetici linagliptina ne smatraju se klinički značajnima. Stoga se ne očekuju klinički značajne interakcije s drugim inhibitorima P-glikoproteina/CYP3A4.

Rifampicin
Višekratna istovremena primjena 5 mg linagliptina s rifampicinom, potentnim induktorom P-glikoproteina i CYP3A4, rezultirala je smanjenjem AUC i C_{max} linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže za 39,6 %, odnosno 43,8 % te smanjenjem inhibicije DPP-4 pri minimalnim koncentracijama za oko 30 %. Stoga se ne mora nužno postići potpuna djelotvornost linagliptina u kombinaciji sa snažnim P-gp induktorima, osobito pri njihovoj dugotrajnoj primjeni. Istovremena primjena s drugim snažnim induktorima P-glikoproteina i CYP3A4, kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, nije ispitivana.

Učinci linagliptina na druge lijekove
U kliničkim ispitivanjima, kako je opisano u nastavku, linagliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, varfarina, digoksina ili oralnih kontraceptiva, što je *in vivo* dokaz niskog potencijala za izazivanje interakcija s lijekovima koji su supstrati CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina i organskih kationskih prijenosnika (OCT).

Metformin
Istovremena primjena višekratnih dnevnih doza od 10 mg linagliptina s 850 mg metforminklorida, supstrata OCT-a, nije imala značajan učinak na farmakokinetiku metformina u zdravih ispitanika. Stoga, linagliptin nije inhibitor prijenosa posredovanog OCT-om.

Sulfonilureje
Istovremena primjena višekratnih oralnih doza od 5 mg linagliptina i jednokratne oralne doze 1,75 mg glibenklamida (gliburid) rezultirala je klinički nerelevantnim smanjenjem od 14 % i AUC-a i C_{max} glibenklamida. S obzirom na to da se glibenklamid prvenstveno metabolizira putem CYP2C9, ovi podaci također idu u prilog zaključku da linagliptin nije inhibitor CYP2C9. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s drugim sulfonilurejama (npr. glipizidom, tolbutamidom i glimepiridom) koje se, poput glibenklamida, prvenstveno eliminiraju putem CYP2C9.

Digoksin
Istovremena primjena višekratnih dnevnih doza 5 mg linagliptina s višekratnim dozama 0,25 mg digoksina nije imala učinak na farmakokinetiku digoksina u zdravih ispitanika. Stoga, linagliptin ne inhibira prijenos posredovan P-glikoproteinom *in vivo.*

Varfarin
Višekratne dnevne doze 5 mg linagliptina nisu promijenile farmakokinetiku S(-) ili R(+) varfarina, supstrata izoenzima CYP2C9, koji je bio primijenjivan u jednokratnoj dozi.

Simvastatin
Višekratne dnevne doze linagliptina imale su minimalan učinak na farmakokinetiku simvastatina, osjetljivog supstrata enzima CYP3A4, u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih ispitanika. Nakon primjene supraterapijske doze 10 mg linagliptina istovremeno s 40 mg simvastatina dnevno u trajanju od 6 dana, AUC simvastatina u plazmi povećan je za 34 %, a C_{max} u plazmi za 10 %.

Oralni kontraceptivi
Istovremena primjena s 5 mg linagliptina nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela ili etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Metformin

Kombinacija čija primjena zahtijeva mjere opreza

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemskim i lokalnim putevima), beta-2 agonisti i diuretici imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost. Bolesnike se mora informirati te im se češće pratiti glukoza u krvi, naročito na početku liječenja takvim lijekovima. Ako je nužno, doza antihiperglikemijskog lijeka mora se prilagoditi tijekom liječenja drugim lijekom ili nakon prekida njegovog uzimanja.
Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAIL-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, inhibitore enzima konvertaze angiotenzina (ACE inhibitore), antagoniste receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Transporteri organskih kationa (OCT)

Metformin je supstrat i transportera OCT1 i transportera OCT2. Istodobna primjena metformina s

- inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti djelotvornost metformina.
- induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina.
- inhibitorima OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina putem bubrega i tako dovesti do povišenja koncentracije metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može promijeniti djelotvornost metformina i njegovu eliminaciju putem bubrega.

Stoga se savjetuje oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, kad se ti lijekovi primjenjuju istodobno s metforminom, jer se koncentracija metformina u plazmi može povisiti. Ako je potrebno, može se razmotriti i prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu promijeniti djelotvornost metformina.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena lijeka Linatra Combo se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena linagliptina nije ispitivana na trudnicama. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).
Ograničeni podaci u trudnica ukazuju da upotreba metformina u trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).
Neklinička ispitivanja utjecaja na reprodukciju nisu ukazala na dodatne teratogene učinke povezane s istovremenom primjenom linagliptina i metformina.
Linatra Combo se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica namjerava zatrudnjeti, ili ako nastupi trudnoća, liječenje lijekom Linatra Combo se mora prekinuti i treba što prije prijeći na liječenje inzulinom u cilju smanjenja rizika od fetalnih malformacija povezanih s abnormalnim vrijednostima glukoze u krvi.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se i metformin i linagliptin izlučuju u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Metformin se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u malim količinama. Nije poznato izlučuje

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

li se linagliptin u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Linatra Combo, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost
Nije ispitan učinak kombinacije linagliptin+metformin na plodnost u ljudi. Nisu opažene nuspojave linagliptina na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kombinacija linagliptin+metformin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je upozoriti bolesnike na rizik od hipoglikemije kada se Linatra Combo uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju (npr. sulfonilureje).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti
Sigurnost linagliptina 2,5 mg dvaput dnevno (ili njegovog bioekvivalenta od 5 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s metforminom ocijenjena je u više od 6800 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. U placebom kontroliranim ispitivanjima više od 1800 bolesnika bilo je liječeno terapijskom dozom od 2,5 mg linagliptina dvaput dnevno (ili njegovim bioekvivalentom od 5 mg linagliptina jedanput dnevno) u kombinaciji s metforminom u trajanju ≥12/24 tjedna.

U združenoj analizi sedam placebom kontroliranih ispitivanja, ukupna incidencija štetnih događaja u bolesnika liječenih placebom i metforminom bila je slična onoj u skupini liječenoj linagliptinom 2,5 mg i metforminom (54,3 % odnosno 49,0 %). Prekid liječenja zbog štetnih događaja u bolesnika koji su primali placebo i metformin bio je usporediv s onim u bolesnika liječenih linagliptinom i metforminom (3,8 % odnosno 2,9 %).

Najčešće prijavljena nuspojava za kombinaciju linagliptin plus metformin bila je proljev (1,6 %) s usporedivom stopom za kombinaciju metformin plus placebo (2,4 %).

Hipoglikemija se može pojaviti kada se Linatra Combo primjenjuje zajedno sa sulfonilurejom (≥1 slučaj na 10 bolesnika).

Tablični popis nuspojava
Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima s kombinacijom linagliptin+metformin ili uz primjenu pojedinačnih komponenti (linagliptina ili metformina) u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava. Nuspojave koje su prethodno bile prijavljene uz primjenu pojedinačnih djelatnih tvari mogu biti potencijalne nuspojave lijeka Linatra Combo, čak i ako nisu bile opažene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često (≥1/10), često (≥1/100 i <1/10), manje često (≥1/1000 i <1/100), rijetko (≥1/10 000 i <1/1000), ili vrlo rijetko (<1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Tablica 2: Nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali linagliptin+metformin kao monoterapiju (kao pojedinačne komponente ili u kombinaciji) ili kao dodatnu terapiju uz druge antidijabetičke terapije u kliničkim ispitivanjima te iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	**Učestalost nuspojave**
Infekcije i infestacije	
nazofaringitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	
preosjetljivost (npr. hiperreaktivnost bronha)	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	
hipoglikemija [1]	vrlo često
laktacidoza [§]	vrlo rijetko
snižene razine / nedostatak vitamina B_{12} [§, †]	često
Poremećaji živčanog sustava	
poremećaj okusa [§]	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
kašalj	manje često
Poremećaji probavnog sustava	
smanjeni apetit	manje često
proljev	često
mučnina	često
pankreatitis	rijetko [#]
povraćanje	manje često
konstipacija [2]	manje često
bol u abdomenu [§]	vrlo često
Poremećaji jetre i žuči	
poremećaji funkcije jetre [2]	manje često
hepatitis [§]	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
angioedem	rijetko
urtikarija	rijetko
eritem [§]	vrlo rijetko
osip	manje često
pruritus	manje često
bulozni pemfigoid	rijetko [#]
Pretrage	
povišena amilaza	manje često
povišena lipaza*	često

* na temelju povišenja lipaze > 3xGGN opaženih u kliničkim ispitivanjima

[#] na temelju *Ispitivanja sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA)*, vidjeti u nastavku

[§] Identificirane nuspojave monoterapije metforminom. Za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za metformin.

[†] vidjeti dio 4.4

[1] nuspojava opažena u kombinaciji linagliptin+metformin sa sulfonilurejom

[2] nuspojava opažena u kombinaciji linagliptin+metformin s inzulinom

Opis odabranih nuspojava

Hipoglikemija

U jednom ispitivanju linaglitin se davao kao dodatna terapija uz metformin plus sulfonilureja. Kada su se linaglitptin i metformin primijenili u kombinaciji sa sulfonilurejom, hipoglikemija je bila najčešće prijavljen štetni događaj (linagliptin plus metformin plus sulfonilureja 23,9 %, a 16,0 % u skupini

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

placebo plus metformin plus sulfonilureja).

Kada su se linagliptin i metformin primijenili u kombinaciji s inzulinom, hipoglikemija je bila najčešće prijavljen štetni događaj, ali se ona pojavila u usporedivoj stopi kada su se placebo i metformin kombinirali s inzulinom (linagliptin plus metformin plus inzulin 29,5 %, a 30,9 % u skupini placebo plus metformin plus inzulin) s niskom stopom teških (koje su zahtijevale pomoć) epizoda (1,5 % odnosno 0,9 %).

Druge nuspojave
Poremećaji probavnog sustava poput mučnine, povraćanja, proljeva i smanjenog apetita te bol u abdomenu najčešće nastaju tijekom početka liječenja kombinacijom linagliptin+metformin ili metforminkloridom te u većini slučajeva spontano nestaju. Za prevenciju se preporučuje uzimanje lijeka Linatra Combo tijekom ili nakon obroka. Postupno povišenje doze metforminklorida također može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Ispitivanje sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA)
U ispitivanju CARMELINA ocijenjena je sigurnost primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege naspram placeba u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom dokazanim na temelju utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi (vidjeti dio 5.1). Ispitivanje je uključilo 3494 bolesnika liječena linagliptinom (5 mg) i 3485 bolesnika koji su primali placebo. Obje terapije bile su dodane standardnom liječenju usmjerenom na postizanje lokalno važećih standarda za HbA_{1c} i kardiovaskularne čimbenike rizika. Ukupna incidencija štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja u bolesnika koji su primali linagliptin bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo. Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja bili su u skladu s otprije poznatim sigurnosnim profilom linagliptina.

U liječenoj populaciji, događaji teške hipoglikemije (koji su zahtijevali pomoć) bili su prijavljeni u 3,0 % bolesnika koji su primali linagliptin i u 3,1 % bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su od početka ispitivanja uzimali sulfonilureju, incidencija teške hipoglikemije iznosila je 2,0 % u bolesnika liječenih linagliptinom i 1,7 % u bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su od početka ispitivanja primjenjivali inzulin, incidencija teške hipoglikemije iznosila je 4,4 % u bolesnika liječenih linagliptinom i 4,9 % u bolesnika koji su primali placebo.

Tijekom ukupnog razdoblja promatranja u ispitivanju, ustanovljeni akutni pankreatitis prijavljen je u 0,3 % bolesnika liječenih linagliptinom i 0,1 % bolesnika koji su primali placebo.

U ispitivanju CARMELINA bulozni pemfigoid bio je prijavljen u 0,2 % bolesnika liječenih linagliptinom i ni u jednog bolesnika koji je primao placebo.

Pedijatrijska populacija
Sveukupno je sigurnosni profil linagliptina tijekom kliničkih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u dobi od 10 do 17 godina bio sličan onom opaženom u odrasloj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Linagliptin
Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika, jednokratne doze do 600 mg linagliptina (što odgovara 120 puta većoj dozi od preporučene) nisu bile povezane s povećanjem štetnih događaja ovisnih o dozi. Nema iskustva s dozama iznad 600 mg u ljudi.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Metformin
Hipoglikemija nije opažena uz doze metforminklorida do 85 g, iako se u spomenutim okolnostima pojavila laktacidoza. Visoko predoziranje metforminkloridom ili istovremeni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metforminklorida je hemodijaliza.

Zbrinjavanje
U slučaju predoziranja, razumno je primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. uklanjanje neapsorbiranog lijeka iz gastrointestinalnog trakta, uz kliničko praćenje, te uspostaviti kliničke mjere prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji se primjenjuju u šećernoj bolesti, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD11

Linatra Combo kombinira dva antihiperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja kako bi se poboljšala kontrola glikemije u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2: linagliptin, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), i metforminklorid, član skupine bigvanida.

Linagliptin
Mehanizam djelovanja
Linagliptin je inhibitor enzima DPP-4 (dipeptidil peptidaze 4), enzima koji je uključen u inaktivaciju inkretinskih hormona GLP-1 i GIP (glukagonu sličnog peptida 1, inzulinotropnog polipeptida ovisnog o glukozi).
Ove hormone vrlo brzo razgrađuje enzim DPP-4. Oba inkretinska hormona uključena su u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Inkretini se izlučuju u niskoj bazalnoj razini tijekom dana, a vrijednosti se povisuju neposredno nakon unosa obroka.
GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i sekreciju iz pankreasnih beta-stanica u prisutnosti normalnih i povišenih razina glukoze u krvi. Nadalje, GLP-1 također smanjuje sekreciju glukagona iz pankreasnih alfa-stanica, rezultirajući smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri. Linagliptin se veže vrlo učinkovito na DPP-4 na reverzibilan način, čime dolazi do održanog povećanja i produljenja vrijednosti aktivnih inkretina. Linagliptin povećava sekreciju inzulina ovisno o glukozi i snižava sekreciju glukagona, što rezultira ukupnim poboljšanjem homeostaze glukoze. Linagliptin se selektivno veže na DPP-4 i pokazuje >10 000 puta veću selektivnost u odnosu na aktivnost DPP-8 ili DPP-9 *in vitro*.

Metformin
Mehanizam djelovanja
Metforminklorid je bigvanid s antihiperglikemijskim učincima koji snižava i bazalnu i postprandijalnu razinu glukoze u plazmi. Ne potiče sekreciju inzulina te stoga ne dovodi do hipoglikemije.

Metforminklorid može djelovati putem 3 mehanizma:

(1) smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize
(2) povećanjem osjetljivosti na inzulin u mišićima i time poboljšanjem perifernog unosa i iskorištavanja glukoze
(3) i odgađanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

Metforminklorid potiče intracelularnu sintezu glikogena djelovanjem na glikogen sintazu.
Metforminklorid povećava prijenosni kapacitet svih tipova membranskih prijenosnika glukoze (GLUT) koji su do danas poznati.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

U ljudi, neovisno o njegovom djelovanju na glikemiju, metforminklorid ima povoljne učinke na metabolizam lipida. To se pokazalo pri primjeni terapijskih doza u kontroliranim kliničkim ispitivanjima srednjeg ili dugog trajanja: metforminklorid smanjuje vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Linagliptin kao dodatak terapiji metforminom
Djelotvornost i sigurnost linagliptina u kombinaciji s metforminom u bolesnika s nedostatnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom bila je ocijenjena u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Linagliptin dodan metforminu pokazao je značajna poboljšanja u HbA_{1c} (-0,64 % promjene u usporedbi s placebom) od prosječne početne vrijednosti HbA_{1c} od 8 %. Linagliptin je također pokazao da značajno poboljšava razinu glukoze u plazmi natašte (engl. *fasting plasma glucose*, FPG) za -21,1 mg/dl i postprandijalnu razinu glukoze 2 sata nakon obroka (PPG) za -67,1 mg/dl u usporedbi s placebom, a ujedno je veći udio bolesnika postigao ciljni HbA_{1c} od < 7,0 % (28,3 % u skupini na linagliptinu naspram 11,4 % u skupini na placebu). Opažena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebu. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina.

U placebom kontroliranom faktorijalnom ispitivanju početne terapije u trajanju 24 tjedna, linagliptin 2,5 mg dvaput dnevno u kombinaciji s metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput dnevno) pružio je značajna poboljšanja parametara glikemije u usporedbi s bilo kojom monoterapijom kao što je opisano u tablici 3 (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,65 %).

Tablica 3: Parametri glikemije pri završnom posjetu (ispitivanje u trajanju 24 tjedna) za linagliptin i metformin, u obliku monoterapije i u kombinaciji u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola dijetom i tjelesnom aktivnošću

	Placebo	**Linagliptin 5 mg jedanput dnevno**[1]	**Metforminklorid 500 mg dvaput dnevno**	**Linagliptin 2,5 mg dvaput dnevno**[1] **+ metforminklorid 500 mg dvaput dnevno**	**Metforminklorid 1000 mg dvaput dnevno**	**Linagliptin 2,5 mg dvaput dnevno**[1] **+ metforminklorid 1000 mg dvaput dnevno**
HbA_{1c} (%)						
Broj bolesnika	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Razlika od skupine na	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

placebu (prilagođena srednja vrijednost) (95 % CI)						
Bolesnici (n, %) s postignutim HbA_{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Bolesnici (%) koji su primili simptomatsk o liječenje (*„rescue treatment“*)	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Broj bolesnika	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	203	195	191	199	191	196
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Razlika od skupine na placebu (prilagođena srednja vrijednost) (95 % CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

[1] ukupna dnevna doza linagliptina iznosi 5 mg

Srednja smanjenja od početne vrijednosti u HbA_{1c} općenito su bile veće u bolesnika s višom početnom vrijednošću HbA_{1c}. Učinci na lipide u plazmi bili su općenito neutralni. Smanjenje tjelesne težine u skupini koja je primala kombinaciju linagliptina i metformina bilo je slično smanjenju opaženom u skupini koja je primala samo metformin ili placebo. Nije bilo promjene u težini od početne vrijednosti u bolesnika koji su primali samo linagliptin. Incidencija hipoglikemije bila je slična u liječenim skupinama (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % i linagliptin 2,5 mg plus metformin dvaput dnevno 1,4 %).

Djelotvornost i sigurnost linagliptina 2,5 mg dvaput dnevno naspram 5 mg jedanput dnevno u kombinaciji s metforminom u bolesnika s nedostatnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom bila je ocijenjena u dvostruko slijepom placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana. Linagliptin 5 mg jedanput dnevno i 2,5 mg dvaput dnevno dali su usporediva (CI: -0,07; 0,19) značajna smanjenja HbA_{1c} od -0,80 % (od početne vrijednosti 7,98 %), i -0,74 % (od početne vrijednosti 7,96 %) u usporedbi s placebom. Opažena incidencija hipoglikemije u bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebu. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Linagliptin kao dodatak kombiniranom liječenju metforminom i sulfonilurejom
Provedeno je placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna u svrhu ocjene djelotvornosti i sigurnosti linagliptina od 5 mg u odnosu na placebo u bolesnika koji nisu dostatno liječeni kombinacijom metformina i sulfonilureje. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA_{1c} (promjena od -0,62 % u usporedbi s placebom), u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA_{1c} od 8,14 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja u bolesnika koji su postigli ciljni HbA_{1c} od < 7,0 % (31,2 % u skupini na linagliptinu naspram 9,2 % u skupini na placebu) i također za razinu glukoze u plazmi natašte (FPG) sa smanjenjem od -12,7 mg/dl u usporedbi sa skupinom na placebu. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina.

Linagliptin kao dodatak kombiniranom liječenju metforminom i empagliflozinom
U bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i empagliflozina (10 mg (n = 247) ili 25 mg (n = 217)), 24-tjedno liječenje dodatnom terapijom linagliptinom 5 mg dovelo je do smanjenja prilagođene srednje vrijednosti HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost za -0,53 % (značajna razlika naspram dodatne terapije placebom -0,32 % (95 % CI -0,52, -0,13) odnosno za -0,58 % (značajna razlika naspram dodatne terapije placebom -0,47 % (95 % CI -0,66 %; -0,28). Statistički značajno veći udio bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} ≥7,0 % i liječenih linagliptinom 5 mg postigli su ciljnu vrijednost HbA_{1c} <7 % u usporedbi s placebom.

Linagliptin u kombinaciji s metforminom i inzulinom
Provedeno je placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna u svrhu ocjene djelotvornosti i sigurnosti linagliptina (5 mg jedanput dnevno) kao dodatak inzulinu sa ili bez metformina.
83 % bolesnika u ovom ispitivanju uzimalo je metformin u kombinaciji s inzulinom. Linagliptin u kombinaciji s metforminom plus inzulin doveo je do značajnih poboljšanja HbA_{1c} u ovoj podskupini, s prilagođenom srednjom vrijednošću promjene od -0,68 % (CI: -0,78; -0,57) u odnosu na početnu vrijednost (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,28 %) u usporedbi s placebom u kombinaciji s metforminom plus inzulin. Nije bilo značajnih promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost u bilo kojoj od skupina.

Podaci iz 24-mjesečne terapije linagliptinom kao dodatkom metforminu u usporedbi s glimepiridom
U ispitivanju koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost dodavanja linagliptina 5 mg ili glimepirida (srednja vrijednost doze 3 mg) u bolesnika s nedostatnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom, srednje vrijednosti smanjenja HbA_{1c} bila je -0,16 % uz linagliptin (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 7,69 %) i -0,36 % s glimeripidom (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 7,69 %), a srednja vrijednost terapijske razlike iznosila je 0,20 % (97,5 % CI: 0,09, 0,299). Incidencija hipoglikemije u skupini na linagliptinu (7,5 %) bila je značajno niža nego u skupini na glimepiridu (36,1 %). Kod bolesnika liječenih linagliptinom pokazala se značajna srednja vrijednost smanjenja tjelesne težine u odnosu na početnu, u usporedbi sa značajnim porastom težine u bolesnika koji su primali glimepirid (-1,39 u odnosu na +1,29 kg).

Linagliptin kao dodatna terapija u starijih bolesnika (dob ≥70 godina) sa šećernom bolešću tipa 2
Djelotvornost i sigurnost linagliptina u starijih bolesnika (dob ≥70 godina) sa šećernom bolešću tipa 2 ocijenjena je u dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju 24 tjedna. Bolesnici su primali metformin, i/ili sulfonilureju, i/ili inzulin kao osnovno liječenje. Doze osnovne antidijabetičke terapije bile su stabilne tijekom prvih 12 tjedana, nakon čega su bile dozvoljene prilagodbe. Linagliptin je doveo do značajnih poboljšanja vrijednosti HbA_{1c} (promjena od -0,64 % u usporedbi s placebom nakon 24 tjedna), u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA_{1c} od 7,8 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte u usporedbi s placebom. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina.

U združenoj analizi starijih bolesnika (dob ≥70 godina) sa šećernom bolešću tipa 2 (n = 183) koji su uzimali i metformin i bazalni inzulin kao osnovnu terapiju, kombinacija linagliptina i metformina plus inzulin dovela je do značajnih poboljšanja parametara HbA_{1c}, s prilagođenom srednjom vrijednošću promjene od -0,81 % (CI: -1,01; -0,61) u odnosu na početnu vrijednost (srednja početna vrijednost HbA_{1c} 8,13 %), u usporedbi s placebom u kombinaciji s metforminom plus inzulin.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Ispitivanje sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA)
CARMELINA je bilo randomizirano ispitivanje u 6979 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim (KV) rizikom dokazanim na temelju utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi koji su bili liječeni linagliptinom 5 mg (3494) ili placebom (3485) dodanima standardnom liječenju usmjerenom na postizanje lokalno važećih standarda za vrijednost HbA_{1c}, KV čimbenike rizika i bubrežnu bolest. Ispitivana populacija uključivala je 1211 (17,4 %) bolesnika u dobi ≥75 godina i 4348 (62,3 %) bolesnika s oštećenjem bubrega. Približno 19 % populacije imalo je eGFR≥45 do <60 ml/min/1,73 m^2, 28 % populacije imalo je eGFR ≥30 do <45 ml/min/1,73 m^2, a 15 % ih je imalo eGFR <30 ml/min/1,73 m^2. Srednja vrijednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 8,0 %.

Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da dokaže neinferiornost za primarnu kardiovaskularnu mjeru ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od prve pojave kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (3P-MACE). Bubrežna kompozitna mjera ishoda bila je definirana kao smrt zbog bubrežnih uzroka ili održani završni stadij bubrežne bolesti ili održano smanjenje eGFR-a za 40 % ili više.

Nakon medijana praćenja od 2,2 godine, linagliptin, kada je bio dodan uobičajenom liječenju, nije povećao rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja ili događaja bubrežnog ishoda. Nije bilo povećanog rizika od hospitalizacije zbog zatajenja srca, što je bila dodatno procijenjena mjera ishoda promatrana u odnosu na uobičajeno liječenje bez linagliptina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4 Kardiovaskularni i bubrežni ishodi prema terapijskim skupinama u ispitivanju CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		**Placebo**		**Omjer hazarda**
	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	(95 % CI)
Broj bolesnika	3494		3485		
Primarna KV kompozitna mjera (kardiovaskularna smrt, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundarna bubrežna kompozitna mjera (smrt zbog bubrežnih uzroka, ESRD, održano smanjenje eGFR-a za 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalitet zbog svih uzroka	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV smrt	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* BG=bolesnik-godina.

** Test na neinferiornost radi pokazivanja da je gornja granica za 95 % CI za omjer hazarda manja od 1,3.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

U analizama progresije albuminurije (promjena s normoalbuminurije na mikro- ili makroalbuminuriju, ili s mikroalbuminurije na makroalbuminuriju) ocijenjeni omjer hazarda iznosio je 0,86 (95 % CI 0,78, 0,95) za linagliptin naspram placeba.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti primjene linagliptina (CAROLINA)
CAROLINA je bila randomizirano ispitivanje u 6033 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 u ranoj fazi i povećanim kardiovaskularnim rizikom ili utvrđenim komplikacijama koji su bili liječeni linagliptinom 5 mg (3023) ili glimepiridom 1 - 4 mg (3010) dodanim uz standardno liječenje (uključujući osnovnu terapiju metforminom u 83 % bolesnika) s ciljem postizanja regionalnih standarda za HbA_{1c} i kardiovaskularne čimbenike rizika. Srednja dob za ispitivanu populaciju iznosila je 64 godine i uključivala je 2030 (34 %) bolesnika u dobi od ≥70 godina. Ispitivana populacija uključila je 2089 (35 %) bolesnika s kardiovaskularnom bolešću i 1130 (19 %) bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega uz eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 na početku ispitivanja. Srednja vrijednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 7,15 %.

Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da dokaže neinferiornost za primarnu kardiovaskularnu mjeru ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od prve pojave kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (3P-MACE).

Nakon medijana praćenja od 6,25 godina, linagliptin, kada je bio dodan uz standardno liječenje, nije povećao rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (vidjeti tablicu 5) u usporedbi s glimepiridom. Rezultati su bili konzistentni za bolesnike liječene metforminom i one bez metformina.

Tablica 5 Veliki štetni kardiovaskularni događaji (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) i mortalitet po liječenoj skupini u ispitivanju CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		**Glimepirid (1 - 4 mg)**		**Omjer hazarda**
	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	(95 % CI)
Broj bolesnika	3023		3010		
Primarna KV kompozitna mjera (kardiovaskularna smrt, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet zbog svih uzroka	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV smrt	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* BG=bolesnik-godina.
** Test na neinferiornost radi pokazivanja da je gornja granica za 95 % CI za omjer hazarda manja od 1,3.

Tijekom ukupnog razdoblja liječenja (medijan vremena liječenja 5,9 godina) stopa bolesnika s umjerenom ili teškom hipoglikemijom iznosila je 6,5 % na linagliptinu naspram 30,9 % na glimepiridu, teška hipoglikemija javila se u 0,3 % bolesnika na linagliptinu naspram 2,2 % na glimepiridu.

Metformin
Prospektivno randomizirano (UKPDS) ispitivanje je utvrdilo dugotrajne pozitivne učinke intenzivne kontrole glukoze u krvi u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha samo dijete pokazala je:

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

- značajno smanjenje apsolutnog rizika od svih dijabetičkih komplikacija u skupini koja je uzimala metformin (29,8 događaja /1000 bolesnik-godina) naspram skupine koja je bila samo na dijeti (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), p = 0,0023, i naspram skupina liječenih sulfonilurejom i inzulinom kao monoterapijom (40,1 događaja/1000 bolesnik-godina), p = 0,0034
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane sa šećernom bolešću: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, p = 0,017
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina naspram samo dijete 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina, (p = 0,011), i naspram skupina koje su liječene monoterapijom sulfonilurejom i inzulinom 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina (p = 0,021)
- značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijeta 18 događaja/1000 bolesnik-godina, (p = 0,01).

Pedijatrijska populacija
Klinička djelotvornost i sigurnost empagliflozina 10 mg s potencijalnim povećanjem doze do 25 mg ili linagliptina 5 mg jedanput dnevno ispitane su u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2 u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama (DINAMO) tijekom 26 tjedana nakon kojeg je uslijedio nastavak ispitivanja sigurnosti primjene uz dvostruko slijepo aktivno liječenje u razdoblju do 52 tjedna. U ispitivanju je 91 % bolesnika primalo osnovnu terapiju metforminom kao dodatak dijeti i tjelesnoj aktivnosti. Početna srednja vrijednost HbA_{1c} bila je 8,03 %. Liječenje linagliptinom 5 mg nije dovelo do značajnog poboljšanja HbA1c. Terapijska razlika između linagliptina i placeba izražena kao prilagođena srednja vrijednost promjene HbA_{1c} nakon 26 tjedana iznosila je -0,34 % (95 % CI -0,99; 0,30; p = 0,2935). Prilagođena srednja vrijednost promjene HbA_{1c} od početne vrijednosti iznosila je 0,33 % u bolesnika liječenih linagliptinom i 0,68 % u bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.2).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ispitivanja bioekvivalencije u zdravih ispitanika pokazala su da su linagliptin/metforminklorid kombinirane tablete bioekvivalentne istovremenoj primjeni linagliptina i metforminklorida u obliku odvojenih tableta.

Primjena linagliptin/metforminklorid kombiniranih tableta 2,5 mg/1000 mg s hranom nije rezultirala promjenom u ukupnoj izloženosti linagliptinu. S metforminom nije bilo promjene u AUC-u, međutim srednja vršna koncentracija metformina u serumu smanjila se za 18 % kada se uzimao s hranom. Odgođeno vrijeme do postizanja vršnih koncentracija u serumu za 2 sata opaženo je pri uzimanju metformina uz hranu. Nije vjerojatno da su ove promjene klinički značajne.

Sljedeće izjave odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari Linatra Combo.

Linagliptin
Farmakokinetika linagliptina opsežno je ispitana u zdravih ispitanika i bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Nakon oralne primjene doze od 5 mg u zdravih dobrovoljaca ili bolesnika, linagliptin se vrlo brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi (medijan T_{max}) 1,5 sat nakon doziranja.

Koncentracije linagliptina u plazmi opadaju na trofazni način s dugim terminalnim poluvijekom (terminalni poluvijek linagliptina iznosi više od 100 sati), što je uglavnom povezano sa saturabilnim, čvrstim vezanjem linagliptina na DPP-4 i ne pridonosi akumulaciji djelatne tvari. Učinkoviti poluvijek za akumulaciju linagliptina, kao što je određeno iz oralne primjene višekratnih doza od 5 mg linagliptina, iznosi oko 12 sati. Nakon jednokratnog dnevnog doziranja 5 mg linagliptina jednom dnevno, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se do treće doze. AUC linagliptina u plazmi povećao se oko 33 % nakon doza od 5 mg u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s prvom dozom. Koeficijenti varijacije u istog ispitanika i između ispitanika za AUC linagliptina bili su niski (12,6 %, odnosno 28,5 %). Zbog vezanja linagliptina na DPP-IV, ovisno o koncentraciji, farmakokinetika linagliptina koja se temelji na ukupnoj izloženosti nije linearna;

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

uistinu, ukupni AUC linagliptina u plazmi povećao se manje nego proporcionalno dozi, dok se nevezani AUC ugrubo povećao proporcionalno s dozom. Farmakokinetika linagliptina u zdravih osoba bila je općenito slična onoj u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Apsorpcija
Apsolutna bioraspoloživost linagliptina je oko 30 %. Istovremena primjena visokomasnog obroka s linagliptinom produljila je vrijeme do postizanja C_{max} za 2 sata i smanjila C_{max} za 15 %, ali nije opažen učinak na AUC_{0-72h}. Ne očekuje se klinički značajan učinak promjena u C_{max} i T_{max}; stoga se linagliptin može primjenjivati s hranom ili bez nje.

Distribucija
Kao rezultat vezanja u tkivima, srednja vrijenost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednostruke intravenske doze linagliptina od 5 mg primijenjene zdravim osobama je oko 1110 litara, što pokazuje da se linagliptin opsežno distribuira u tkivima. Vezanje linagliptina na proteine plazme ovisi o koncentraciji, smanjujući se s oko 99 % pri 1 nmol/l na 75-89 % pri ≥30 nmol/l, što odražava saturaciju vezanja na DPP-4 s porastom koncentracije linagliptina. Pri visokim koncentracijama, kad je DPP-4 potpuno zasićen, 70-80 % linagliptina vezalo se na druge proteine plazme osim DPP-4, pa je stoga 20-30 % ostalo nevezano u plazmi.

Biotransformacija
Nakon oralne doze [^{14}C] linagliptina od 10 mg oko 5 % radioaktivnosti izlučilo se putem urina. Metabolizam ima sporednu ulogu u eliminaciji linagliptina. Pronađen je jedan glavni metabolit kojemu relativna izloženost iznosi 13,3 % izloženosti linagliptinu u stanju dinamičke ravnoteže za koji je otkriveno da je farmakološki neaktivan te stoga ne pridonosi DPP-4-inhibicijskoj aktivnosti linagliptina u plazmi.

Eliminacija
Nakon primjene doze oralnog [^{14}C] linagliptina u zdravih osoba oko 85 % primijenjene radioaktivnosti bilo je eliminirano putem fecesa (80 %) ili urina (5 %) unutar 4 dana od doziranja. Bubrežni klirens je pri stanju dinamičke ravnoteže bio oko 70 ml/min.

Oštećenje funkcije bubrega
U stanju dinamičke ravnoteže izloženost linagliptinu u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega bila je usporediva sa zdravim osobama. U umjerenom oštećenju funkcije bubrega, opaženo je umjereno povećanje u izloženosti od oko 1,7 puta u usporedbi s kontrolnom skupinom. Izloženost kod bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i teškim oštećenjem funkcije bubrega bila je povećana za oko 1,4 puta u usporedbi s bolesnicima sa šećernom bolešću tipa 2 i normalnom funkcijom bubrega. Predviđanja za AUC linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s ESRD-om (završnim stadijem bolesti bubrega) ukazala su usporedivu izloženost s onom u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega. Nadalje, ne očekuje se eliminacija linagliptina u terapijski značajnom stupnju putem hemodijalize ili peritonealne dijalize. Ne preporučuje se prilagodba doze linagliptina u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega; stoga se liječenje linagliptinom može nastaviti u obliku pojedinačne tablete pri istoj ukupnoj dnevnoj dozi od 5 mg ako se prekine s primjenom lijeka Linatra Combo zbog dokaza o oštećenju funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre
U bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre (prema Child-Pughovoj klasifikaciji), srednja vrijednost AUC i C_{max} linagliptina bila je slična onoj u odgovarajućih zdravih kontrolnih ispitanika nakon primjene višestrukih doza 5 mg linagliptina.

Indeks tjelesne mase (ITM)
Indeks tjelesne mase nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi analize populacijske farmakokinetiketemeljene na podacima iz faze I i faze II. Klinička ispitivanja prije odobrenja za stavljanje lijeka u promet provedena su do ITM-a koji odgovara 40 kg/m^2.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Spol
Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi analize populacijske farmakokinetike temeljene na podacima iz faze I i faze II.

Starije osobe
Dob nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku linagliptina na osnovi analize populacijske farmakokinetike temeljene na podacima iz faze I i faze II. Stariji ispitanici (65 do 80 godina, najstariji bolesnik imao je 78 godina) imali su usporedive koncentracije linagliptina u plazmi u usporedbi s mlađim osobama. Koncentracije linagliptina na kraju dozirnog intervala bile su također mjerene na starijim osobama (dob ≥ 70 godina) sa šećernom bolešću tipa 2 u fazi III ispitivanja u trajanju 24 tjedna. Koncentracije linagliptina u ovom ispitivanju bile su unutar raspona prethodno opaženih vrijednosti kod mlađih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Pedijatrijska populacija
U pedijatrijskom ispitivanju faze 2 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika 1 mg i 5 mg linagliptina u djece i adolescenata u dobi od ≥ 10 do < 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su sukladni onima pronađenima u odraslih ispitanika. Linagliptin u dozi od 5 mg pokazao se superioran dozi od 1 mg u pogledu inhibicije DPP-4 pri najnižoj koncentraciji (72 % naspram 32 %, p = 0,0050) i doveo je do brojčano većeg smanjenja u pogledu prilagođene srednje vrijednosti promjene od početnog HbA_{1c} (-0,63 % naspram -0,48 %, bez značajne razlike). Zbog ograničenih podataka, rezultate je potrebno tumačiti s oprezom.

U pedijatrijskom ispitivanju faze 3 ispitane su farmakokinetika i farmakodinamika (promjena od početne vrijednosti HbA_{1c}) 5 mg linagliptina u djece i adolescenata u dobi od 10 do 17 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opažen je uglavnom sličan odnos izloženosti i odgovora u pedijatrijskih i odraslih bolesnika, no uz manji učinak lijeka procijenjen u djece. Peroralna primjena linagliptina rezultirala je izloženošću unutar raspona opaženog u odraslih bolesnika. Opažena srednja geometrijska vrijednost najnižih koncentracija lijeka i srednja geometrijska vrijednost koncentracije 1,5 sati nakon primjene (što predstavlja koncentraciju približno jednaku t_{max}) u stanju dinamičke ravnoteže iznosile su 4,30 nmol/l odnosno 12,6 nmol/l. Odgovarajuće koncentracije u plazmi odraslih bolesnika iznosile su 6,04 nmol/l i 15,1 nmol/l.

Rasa
Rasa nije imala primjetan učinak na koncentracije linagliptina u plazmi na osnovi kompozitne analize dostupnih farmakokinetičkih podataka, uključujući bolesnike bjelačkog, južnoameričkog, afričkog i azijskog porijekla. Nadalje, u ciljanim ispitivanjima faze 1 pronađeno je da linagliptin u zdravih dobrovoljaca japanskog, kineskog i bjelačkog podrijetla te afroameričkih bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 ima slična farmakokinetička svojstva.

Metformin
Apsorpcija
Nakon oralne doze metformina, T_{max} se postiže u roku 2,5 sata. Apsolutna bioraspoloživost tablete metforminklorida od 500 mg ili 850 mg iznosi približno 50-60 % u zdravih ispitanika. Nakon oralne doze, neapsorbirana frakcija nađena u fecesu iznosila je 20-30 %.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metforminklorida saturabilna je i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metforminklorida nije linearna.

Pri preporučenim dozama i režimima doziranja metforminklorida, stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi postiže se u roku 24 do 48 sati i općenito iznose manje od 1 mikrogram/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalne vrijednosti metforminklorida u plazmi (C_{max}) nisu prelazile 5 mikrograma/ml, čak niti pri maksimalnim dozama.

Hrana smanjuje stupanj apsorpcije i neznatno odgađa apsorpciju metforminklorida. Nakon primjene doze od 850 mg, opažena je 40 % niža vršna koncentracija u plazmi, 25 %-tno smanjenje vrijednosti AUC (engl. *area under the curve*) i 35-minutno produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi. Klinički značaj ovih smanjenja nije poznat.

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Distribucija
Vezanje na proteine plazme je neznatno. Metforminklorid se razdjeljuje u eritrocite. Vršna razina u krvi niža je od vršne razine u plazmi i pojavljuje se približno u isto vrijeme. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Srednja vrijednost volumena distribucije (Vd) varirao je između 63-276 l.

Biotransformacija
Metforminklorid se izlučuje u nepromijenjenom obliku u urinu. Nisu prepoznati metaboliti u ljudi.

Eliminacija
Bubrežni klirens metforminklorida je > 400 ml/min, što pokazuje da se metforminklorid eliminira glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom. Nakon oralne doze prividni terminalni poluvijek eliminacije iznosi približno 6,5 sati.
Kada je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens smanjen je proporcionalno klirensu kreatinina i stoga je poluvijek eliminacije produljen, dovodeći do povišenih razina metforminklorida u plazmi.

Pedijatrijska populacija
Ispitivanje jednokratne doze: nakon primanja jednokratnih doza metforminklorida 500 mg, pedijatrijski bolesnici pokazali su sličan farmakokinetički profil onom opaženom u zdravih odraslih osoba.

Ispitivanja višekratnih doza: podaci su ograničeni na jedno ispitivanje. Nakon ponovljenih doza od 500 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana u pedijatrijskih bolesnika smanjile su se vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (AUC_{0-t}) za približno 33 %, odnosno 40 % u usporedbi s onima u odraslih osoba sa šećernom bolešću koje su primale ponovljene doze od 500 mg dvaput dnevno tijekom 14 dana. Budući da se doza individualno titrira na temelju kontrole glikemije, ovo ima ograničen klinički značaj.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Linagliptin plus metformin
Ispitivanja opće toksičnosti u štakora u trajanju do 13 tjedana provedena su istovremenom primjenom linagliptina i metformina. Jedina opažena interakcija između linagliptina i metformina bila je smanjenje porasta tjelesne težine. Druga dodatna toksičnost izazvana kombinacijom linagliptina i metformina nije bila opažena pri vrijednostima AUC izloženosti do 2 odnosno 23 puta višim od izloženosti u ljudi.

Ispitivanje embrio-fetalnog razvoja u skotnih štakora nije ukazalo na teratogene učinke pripisane istovremenoj primjeni linagliptina i metformina pri vrijednostima AUC izloženosti do 4 odnosno 30 puta većoj od izloženosti u ljudi.

Linagliptin
Jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt najvažniji su ciljni organi toksičnosti u miševa i štakora pri ponovljenim dozama linagliptina koje su dovele do izloženosti više od 300 puta veće nego u ljudi. U štakora, učinci na reproduktivne organe, štitnjaču i limfoidne organe opaženi su pri izloženosti više od 1500 puta većoj nego u ljudi. Opažene su snažne pseudoalergijske reakcije u pasa pri srednjim dozama, sa sekundarnim učinkom izazivanja kardiovaskularnih promjena koje su se smatrale specifičnima za pse. Jetra, bubrezi, želudac, reproduktivni organi, timus, slezena i limfni čvorovi bili su ciljni organi toksičnosti kod *cynomolgus* (makaki) majmuna pri izloženosti više od 450 puta većoj nego u ljudi. Pri izloženosti većoj od 100 puta one u ljudi glavni nalaz bila je nadraženost želuca kod ovih majmuna.

Linagliptin i njegov glavni metabolit nisu pokazali genotoksični potencijal.
Dvogodišnja ispitivanja kancerogenosti oralne doze u štakora i miševa nisu otkrila dokaze kancerogenosti u štakora i mužjaka miševa. Značajno veća incidencija malignih limfoma samo u ženki miševa, pri najvišim dozama (>200 puta više od izloženosti u ljudi), ne smatra se značajnom za ljude

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

(objašnjenje: nije povezano s liječenjem, nego posljedica s visokovarijabilne osnovne incidencije). Na temelju ovih ispitivanja nema razloga za zabrinutost zbog kancerogenosti u ljudi.

NOAEL za plodnost, rani razvoj embrija i teratogenost kod štakora postavljen je na >900 puta višu razinu od izloženosti u ljudi. NOAEL za toksičnost za majke, embrij/fetus i leglo štakora bio je 49 puta viši od izloženosti u ljudi. Nisu opaženi teratogeni učinci u kunića pri izloženosti >1000 puta većoj od one u ljudi. NOAEL pri 78 puta većoj izloženosti od one u ljudi, dobiven je za embriofetalnu toksičnost kod kunića, a za toksičnost majke NOAEL je bio 2,1 puta viši od izloženosti u ljudi. Stoga se ne smatra vjerojatnim da linagliptin utječe na reprodukciju pri terapijskim izloženostima u ljudi.

Metformin
Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete
celuloza, mikrokristalična (vrsta 102)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Linatra Combo 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Film ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
propilenglikol
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

Linatra Combo 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Film ovojnica
hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
propilenglikol
željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/Al/oPA//Al blisteri

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO

Pakiranje - kartonska kutija sadrži 60 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7 NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański, Poljska

8 BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Linatra Combo 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete: HR-H-765592574
Linatra Combo 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete: HR-H-105657950

9 DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. listopada 2026. / -

10 DATUM REVIZIJE TEKSTA

-

HALMED
06 - 10 - 2026
ODOBRENO