

- HAMAPHARMA/LEAF/xLinavus Size (240 x 160 mm)
- C27.10.2022/Em27.2.2025/

Linavus 5 mg

(comprimate filmate)

COMPOZIȚIA CANTITATIVĂ ȘI CALITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține linagliptin 5 mg.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

Forma farmaceutică

Comprimat filmat (comprimit).
Comprimat filmat rotund, de culoare alba, cu diametrul de 8 mm, cu incizie pe o parte.

DATE CLINICE

INDICAȚII TERAPEUTICE

Linavus este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și

exercițiul fizic în scopul îmbunătățirii controlului glicemic:

ca monoterapie

• ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau este contraindicată din cauza insuficienței renale ca tratament asociat

• în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control adecvat al glicemiei (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferitele asocieri).

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE

Doze

Doza de linagliptin este de 5 mg o dată pe zi. Atunci când linagliptin este administrat concomitent cu metformină, doza de metformină trebuie menținută și linagliptin administrat concomitent.

Când linagliptin este utilizat în combinație cu o sulfoniluree sau cu insulina, se va avea în vedere o doză redusă de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de linagliptin.

Insuficiență hepatică

Studiile farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență

hepatică, deși nu există experiență clinică la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea linagliptin la copiii și adolescenții nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate cu sau fara alimente, în orice moment al zilei. Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își reamintește. În aceeași zi nu trebuie administrate o doză dublă.

Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții medicamentului enumerați la pct 6.1.

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Linagliptin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Hipoglicemie

Linagliptin administrat în monoterapie a dovedit o incidență a hipoglicemiei comparabilă cu placebo. În studii clinice cu linagliptin ca parte a terapiei combinate cu medicamente despre care nu se cunoaște faptul că determină hipoglicemie (metformină), procentele cazurilor de hipoglicemie raportate pentru linagliptin au fost similare procentelor raportate la pacienții la care s-a administrat placebo.

Atunci când linagliptin a fost adăugat tratamentului cu sulfoniluree (peste un tratament de fond cu metformină), incidența hipoglicemiei a fost mai mare decât cea observată la placebo (vezi pct. 4.8).

Este cunoscut faptul că sulfonilureea și insulina determină hipoglicemie. De aceea, se recomandă prudență atunci când se utilizează linagliptin în combinație cu o sulfoniluree sau cu insulină. Poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree și/sau insulină (vezi pct. 4.2).

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu risc de apariție a pancreatitei acute. La pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost observată pancreatita acută. Pacienții

trebuie informați în legătură cu simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. În cazul în care se suspectează pancreatită, tratamentul cu Linavus trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Linavus nu trebuie reințiat. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Pemfigoid bulos

La pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost observat pemfigoidul bulos. Dacă se suspectează pemfigoid bulos, administrarea Linavus trebuie întreruptă.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Evaluarea in vitro a interacțiunilor

Linagliptin este un competitor slab și prezintă un mecanism de acțiune slab spre moderat de inhibare a izoenzimei CYP a citocromului CYP3A4, dar care nu inhibă alte izoenzime CYP. Nu este un inductor al izoenzimelor CYP.

Linagliptin este un substrat al glicoproteinei P și inhibă transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei cu potență scăzută. Pe baza acestor rezultate și a studiilor de interacțiune in vivo, se consideră că linagliptin este puțin probabil să producă interacțiuni cu alte substraturi gp P.

Evaluarea in vivo a interacțiunilor cu alte medicamente

Efecte ale altor medicamente asupra linagliptin

Datele clinice descrise mai jos sugerează un risc scăzut al apariției interacțiunilor semnificative din punct de vedere clinic în cazul administrării concomitente de alte medicamente.

Rifampicina: administrarea concomitentă multiplă de linagliptin 5 mg cu rifampicină, un inductor puternic al glicoproteinei P și al CYP3A4, a determinat scăderea concentrațiilor de linagliptin la starea de echilibru a ASC cu 39,6% și a C_{max} cu 43,8% și, respectiv, cu aproximativ 30% a valorii minime a inhibării DPP-4 (dipeptidil peptidaza-4). Astfel, este posibil ca eficacitatea completă a linagliptin în asociere cu inductorii puternici gp P să nu fie atinsă, în special dacă sunt administrați pe termen lung. Nu a fost studiată administrarea concomitentă cu alți inductorii puternici ai glicoproteinei P și ai CYP3A4, cum sunt carbamazepină, fenobarbital și fentoină.

Ritonavir: administrarea concomitentă a unei doze unice orale de linagliptin 5 mg și a unor doze orale repetate de ritonavir 200 mg, un inhibitor puternic al P-glicoproteinei și al CYP3A4, a crescut ASC și C_{max} a linagliptin de aproximativ două ori și, respectiv, de trei ori. Concentrațiile plasmatice ale fracțiunii nelegate, care sunt de obicei sub 1% la doze terapeutice de linagliptin, au crescut de 4-5 ori după administrarea concomitentă cu ritonavir. Similări de concentrații plasmatice de linagliptin la starea de echilibru, cu sau fără ritonavir, indică faptul că o creștere la expunere nu va fi asociată cu creșterea acumulărilor. Nu s-a considerat că aceste modificări ale farmacocineticii linagliptin sunt relevante clinic. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic cu alți inhibitorii ai glicoproteinei P/ CYP3A4.

Metformină: administrarea concomitentă de trei ori pe zi a dozelor repetate de metformină 850 mg și de linagliptin 10 mg o dată pe zi nu a afectat într-un mod semnificativ clinic farmacocinetica linagliptin la voluntari sănătoși.

Sulfoniluree: farmacocinetica linagliptin 5 mg la starea de echilibru nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a unei doze unice de glibenclamidă 1,75 mg (gliburid).

Efecte ale linagliptin asupra altor medicamente

După cum este descris mai jos, în studii clinice, linagliptin nu prezintă efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii metforminei, gliburidei, simvastatinei, warfarinei, digoxinei sau contraceptivelor orale, constituind dovada in vivo a faptului că produce interacțiuni medicamentoase cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8; glicoproteinei P și transportori cationici organici (TCO).

Metformină: administrarea concomitentă de mai multe ori pe zi de linagliptin 10 mg cu metformină 850 mg, un substrat TCO, nu a avut un efect relevant asupra proprietăților farmacocinetice ale metforminei la voluntari sănătoși. Prin urmare, linagliptin nu este un inhibitor de transport TCO-mediat.

Sulfoniluree: administrarea concomitentă de multiple doze orale de linagliptin 5 mg și a unei singure doze orale de glibenclamidă 1,75 mg (gliburid) determină o scădere nesemnificativă clinic de 14% atât a ASC cât și a C_{max} a glibenclamidei. S-a ajuns la concluzia că linagliptin nu este un inhibitor CYP2C9 deoarece glibenclamidă este metabolizată primar de CYP2C9. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alte sulfoniluree (de exemplu glicipizidă, tolbutamidă și glicemipiridă) care, precum glibenclamidă, sunt eliminate în principal de CYP2C9.

Digoxină: administrarea concomitentă de mai multe doze zilnice de linagliptin 5 mg cu mai multe doze de digoxină 0,25 mg, nu prezintă efecte asupra farmacocineticii digoxinei la voluntari sănătoși. Prin urmare, linagliptin nu este un inhibitor al transportului mediate glicoproteina P in vivo.

Warfarină: administrarea de mai multe doze zilnice de linagliptin 5 mg nu a modificat



proprietățile farmacocinetice ale enantiomerilor S(-) sau R(+) ai warfarinei, un substrat CYP2C9, administrată în doză unică.

Simvastatină: doze zilnice repetate de linagliptin, administrate la voluntari sănătoși, au un efect minim asupra proprietăților farmacocinetice la starea de echilibru ale simvastatinei, un substrat sensibil CYP3A4. După administrarea unei doze supraterapeutice (mai mari decât doza terapeutică) de linagliptin 10 mg concomitent cu simvastatină 40 mg pe zi timp de 6 zile, valorile plasmatice ale ASC ale simvastatinei au crescut cu 34% și C_{max} plasmatică cu 10%.
Contraceptive orale: administrarea contraceptivelor orale concomitent cu linagliptin 5 mg nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale levonorgestrelului sau etinilestradiolului la starea de echilibru.

Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

Nu sunt disponibile studii privind efectele linagliptin asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea linagliptin la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea linagliptin în timpul sarcinii.

Alăptarea

Datele farmacocinetice disponibile la animale au evidențiat excreția linagliptin/metabolizator acestuia în laptele animalelor. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu linagliptin având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Linagliptin nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie mai ales atunci când medicamentul este asociat cu sulfoniluree și/sau insulină.

Reacții adverse

Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), rare (≥1/10000 și <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări ale sistemului imunitar

- Mai puțin frecvente: hipersensibilitate.

- Tulburări metabolice și de nutriție

- Foarte frecvente: hipoglicemie 1.

- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

- Mai puțin frecvente: tuse.

- Tulburări gastro-intestinale

- Rare: pancreatită;

- Mai puțin frecvente: constipație2.

- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Mai puțin frecvente: erupții cutanate tranzitorii;

- Rare: angioedem, urticarie, pemfigod bulos.

¹ Reacție adversă observată la asocierea de metformină plus sulfoniluree

² Reacție adversă observată la asocierea cu insulină

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Aceasta permite monitorizarea în continuare a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate, prin intermediul sistemului național de raportare disponibil pe site-ul oficial al Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale la următoarea adresă web: www.amdm.gov.md sau email: farmacovigilenta@amdm.gov.md

Supradozaj

Simptome

În studii clinice controlate la subiecți sănătoși, administrarea de doze unice de linagliptin de până la 600 mg (echivalentul a 120 doze recomandate) a fost în general bine tolerată. Nu există experiență privind administrarea de doze mai mari de 600 mg la om.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă utilizarea măsurilor generale de susținere, de

– HAMAPHARMA/LEAF/xLinavus Size (240 x 160 mm)
– C27.10.2022/Em27.2.2025/

exemplu eliminarea materialelor neabsorbite din tractul gastro-intestinal, asigurarea unei monitorizări clinice și inițierea măsurilor clinice dacă este cazul.

PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antidiabetice, inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4).

Codul ATC: A10BH05.

Linagliptin este un inhibitor al enzimei DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4, EC 3.4.14.5), o enzimă care este implicată în inactivarea hormonilor de tipul incretinelor GLP-1 și GIP (peptidă 1 asemănătoare glucagonului, polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză). Acești hormoni sunt degradați rapid de enzima DPP-4. Ambii hormoni de tip incretin sunt implicați în reglarea fiziologică a homeostaziei glucozei. Hormonii de tip incretin sunt secretați la un nivel bazal scăzut pe tot parcursul zilei și nivelul lor crește imediat după mese. În prezența unor valori normale sau crescute ale glicemiei, GLP-1 și GIP cresc biosinteza de insulină și secreția celulelor beta pancreatice. În plus, GLP-1 reduce și secreția de glucoză din celulele alfa pancreatice, rezultând o scădere a producției hepatice de glucoză. Linagliptin se leagă foarte eficient de DPP-4, într-un mod reversibil, ducând astfel la creșterea și prelungirea concentrațiilor incretinelor active. Linagliptin crește secreția de insulină în mod dependent de glucoză și reduce secreția de glucoză, rezultând în acest mod o îmbunătățire a homeostaziei glucozei. Linagliptin se leagă selectiv de DPP-4, având o selectivitate de > 10000 ori mai mare decât activitatea in vitro a DPP-8 sau a DPP-9.

Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale linagliptin au fost evaluate pe larg la subiecți sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală a unei doze de 5 mg la voluntari sănătoși sau la pacienți, linagliptin a fost rapid absorbit, cu concentrații plasmatice maxime (Tmax median) care au apărut la 1,5 ore după administrarea dozei.

Concentrațiile plasmatice de linagliptin scad într-un mod trifazic cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mărit (timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru linagliptin mai mare de 100 ore), fapt în principal asociat legăturii strânse, saturabile ale linagliptin de DPP-4 și care nu contribuie la acumularea medicamentului. Timpul efectiv de de înjumătățire plasmatică pentru acumularea linagliptin, determinat după administrarea orală de mai multe doze de linagliptin 5 mg, este de aproximativ 12 ore. După administrarea unei doze de linagliptin 5 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după a treia doză. ASC plasmatică a linagliptin a crescut cu aproximativ 33% după administrarea unor doze de 5 mg la starea de echilibru, comparativ cu prima doză. Coeficienții de variație la același subiect și între subiecți diferiți pentru ASC a linagliptin au fost mici (12,6% și, respectiv, 28,5%). Datorită legării linagliptin de DPP-4, care este dependentă de concentrație, proprietățile farmacocinetice ale linagliptin, bazate pe expunerea totală, nu sunt lineare; într-adevăr, ASC plasmatică totală a linagliptin a crescut mai puțin proporțional în funcție de doză, în timp ce ASC a fracțiunii nelegate a crescut aproximativ proporțional cu doza.

Proprietățile farmacocinetice ale linagliptin au fost în general similare la subiecți sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a linagliptin este de aproximativ 30%. Administrarea concomitentă de linagliptin împreună cu o masă bogată în grăsimi a prelungit timpul de atingere a Cmax cu 2 ore și a scăzut Cmax cu 15%, dar nu a fost observată nici o influență asupra ASC0-72 ore. Nu se anticipează nici un efect clinic relevant al modificărilor Cmax și Tmax; prin urmare, linagliptin poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Ca urmare a legării tisulare, volumul aparent de distribuție mediu la starea de echilibru, după o singură doză de linagliptin 5 mg administrată intravenos la subiecți sănătoși este de aproximativ 1110 l, indicând faptul că linagliptin se distribuie extensiv în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatice este dependentă de concentrație, în scădere de la aproximativ 99% la 1 nmol/l la 75–89% la ≥30 nmol/l, reflectând gradul de saturare al legării la DPP-4 cu creșterea concentrației de linagliptin. La concentrații mari, în cazul în care DPP-4 este complet saturat, 70-80% din linagliptin a fost legat de alte proteine plasmatice, altele decât DPP-4, astfel că 30-20% a rămas nelegat în plasmă.

Metabolizare

După administrarea unei doze orale de 10 mg linagliptin marcat [14C], aproximativ 5% din radioactivitate a fost excretată prin urină. Metabolismul joacă un rol subordonat în eliminarea linagliptin. A fost detectat un metabolit principal cu o expunere relativă de 13,3% din linagliptin la starea de echilibru, care s-a dovedit a fi inactiv farmacologic și astfel nu contribuie la activitatea inhibitorie a linagliptin asupra DPP-4 plasmatic.

Excreție

După administrarea unei doze orale de linagliptin marcat [14C], aproximativ 85% din radioactivitatea administrată a fost excretată prin fecale (80%) sau urină (5%) în decurs de 4 zile de la administrare.

Clearance-ul renal la starea de echilibru a fost de aproximativ 70 ml/min.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze multiple, pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale linagliptin (5 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți sănătoși de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală, clasificată pe baza clearance-ului creatininei ca fiind ușoară (50 până la <80 ml/min), moderată (30 până la <50 ml/min) și severă (<30 ml/min), precum și pacienți cu BRST la hemodializă. În plus, pacienții cu DZ de tip 2 și insuficiență renală severă (<30 ml/min), au fost comparați cu pacienți cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală. Clearance-ul creatininei a fost măsurat prin determinări ale clearance-ului creatininei timp de 24 ore sau estimat prin determinarea creatininei serice pe baza formulei Cockcroft-Gault. CICr = (140 – vârsta) x greutatea/72 x creatinina serică [x 0,85 pentru femei], în care vârsta este dată în ani, greutatea în kg și creatinina serică în mg/dl. La starea de echilibru, expunerea linagliptin la pacienți cu insuficiență renală ușoară a fost comparată cu a subiecților sănătoși. În cazul insuficienței renale moderate, a fost observată o creștere moderată de aproximativ 1,7 ori prin comparație cu controlul. S-a observat o creștere a expunerii la pacienții cu DZ de tip 2 cu IR severă de aproximativ 1,4 ori comparativ cu pacienții cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală. Predicțiile referitoare la ASC a linagliptin la starea de echilibru la pacienți cu BRST indică o expunere comparabilă cu cea a pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă. În plus, nu se anticipează ca linagliptin să fie eliminat într-un procent semnificativ din punct de vedere terapeutic prin hemodializă sau dializă peritoneală. Prin urmare, nu este necesară nici o ajustare a dozei de linagliptin la pacienți cu insuficiență renală de orice grad.

Insuficiență hepatică

La pacienți care nu au diabet zaharat cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și Cmax ale linagliptin au fost similare cu cele ale subiecților de control sănătoși corespunzători, după administrarea de doze multiple de linagliptin 5 mg. Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin la pacienți diabetici cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

Indice de masă corporală (IMC)

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin în funcție de IMC. IMC nu a prezentat un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptin pe baza datelor de fază I și fază II, în cadrul unei analize farmacocinetice a populației. În studiile clinice efectuate înainte de punerea pe piață a medicamentului, IMC determinat a fost de până la 40 kg/m².

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin în funcție de sex. Sexul nu prezintă un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptin pe baza datelor de fază I și fază II în cadrul unei analize farmacocinetice a populației.

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin la pacienți cu vârsta de până la 80 ani, deoarece vârsta nu prezintă un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptin pe baza datelor de fază I și fază II în cadrul unei analize farmacocinetice a populației. Subiecții vârstnici (65 până la 80 pacienți cu vârsta de 78 ani) au avut concentrații plasmatice ale linagliptin comparabile cu cele ale subiecților tineri.

Copii și adolescenți

Un studiu de fază 2 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamica a 1 mg și 5 mg de linagliptin la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între ≥10 și <18 ani, cu diabet zaharat de tip 2. Răspunsurile observate din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic au fost în concordanță cu cele constatate la subiecții adulți. Linagliptin 5 mg a demonstrat superioritate față de linagliptin 1 mg cu privire la inhibarea DPP-4 la concentrația minimă (72% față de 32%, p = 0,0050) și o reducere mai mare din punct de vedere numeric cu privire la modificarea medie ajustată a HbA1c față de momentul inițial (-0,63 față de -0,48%, valoare nesemnificativă). Din cauza naturii limitate a setului de date, rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

Rasă

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin în funcție de rasă. Datele farmacocinetice disponibile dintr-o analiză complexă care a inclus pacienți caucazieni, hispanici, africani și asiatici, nu au arătat efecte evidente asupra concentrațiilor plasmatice ale linagliptin. În plus, s-a arătat că caracteristicile farmacocinetice ale linagliptin sunt similare cu cele rezultate din studii speciale de fază I care au cuprins voluntari sănătoși japonezi, chinezi și caucazieni.

Date preclinice de siguranță

Ficatul, rinichii și tractul gastro-intestinal sunt principalele organe țintă pentru evaluarea toxicității la șoarece și șobolan cărora li s-au administrat doze repetate de linagliptin de 300 ori mai mari decât expunerea la om.

Efectele asupra organelor de reproducere, tiroidei și organelor limfatice la șobolan au fost observate la o expunere mai mare de 1500 ori decât expunerea la om. La câine, la doze medii, au fost observate reacții puternice, pseudo-alergice, care produc modificări cardiovasculare, care au fost considerate a fi specifice pentru câine. Ficatul, rinichii, stomacul, organele de reproducere, timusul, splina și nodulii limfatici au fost organele țintă pentru evaluarea toxicității la maimuțele Cynomolgus la o expunere mai mare de 450 ori față de expunerea la

om. La o expunere mai mare de 100 de ori expunerea la om, la aceste maimuțe, principala reacție a fost iritația gastrică.

Linagliptin și principalul metabolit al acestuia nu au evidențiat un potențial genotoxic. Studiile cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea după administrarea orală la șobolan și șoarece nu au evidențiat efecte carcinogene la șobolan sau șoarece adult. O incidență semnificativ mai mare a limfoamelor maligne numai la șoarece femelă la cea mai mare doză (>200 ori față de expunerea la om) nu este considerată a fi relevantă pentru oameni (explicație: nu este legată de tratament, ci de o incidență de fond extrem de variabile). Pe baza acestor studii, nu a rezultat preocupări referitoare la carcinogenitatea la om. Studiul NOAEL privind fertilitatea, dezvoltarea embrionară precoce și teratogenitatea la șobolan a fost stabilit la doze de 900 ori mai mari decât expunerea la om. NOAEL privind toxicitatea maternă, embrio-fetală și a puilor pentru șobolan a fost de 49 ori față de expunerea la om. Nu au fost observate efecte teratogene la iepure la o expunere > de 1000 ori față de expunerea la om. NOAEL de 78 ori față de expunerea la om a fost observată pentru toxicitatea embrio-fetală la iepure și pentru toxicitatea maternă NOAEL a fost de 2,1 ori față de expunerea la om. Prin urmare, este puțin probabil ca linagliptin să afecteze funcția de reproducere la expuneri terapeuțice la om.

PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

Lista excipienților

Nucleu:

Manitol,
Amidon (de porumb) pregelatinizat,
Amidon de porumb,
Copovidonă,
Stearat de magneziu.

Film de acoperire:

Hipromeloză,
Dioxid de titan,
Talc,

Macrogol (6000).

Incompatibilități

Nu este cazul

Perioada de valabilitate

36 luni.

Precauții speciale pentru păstrare

Depozitarea la temperaturi până la 25 °C.

Natura și conținutul ambalajului

Câte 10 comprimate filmate în blister din Al/Al.

Câte 2 sau 3 blistere împreună cu prospectul pentru pacient în cutie de carton.

Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

DEȚINĂTORUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

HAMA PHARMA, Syria

Salamia Road nr.6, zone Jinan, Hama.

NUMĂRUL CERTIFICATULUI DE ÎNREGISTRARE

DATA AUTORIZĂRII

DATA REVIZIURII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale (AMDM) <http://nomenclator.amdm.gov.md/>

xTPP2203082	THIS IS A MEDICAMENT
<ul style="list-style-type: none">- A medicament is a product but unlike any other products.- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medication. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.	
KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN (Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)	

Manufactured by:
Hama PHARMA Hama - Syria
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943

