

## Trajenta

MR (F)

**Boehringer Ingelheim**

Filmdragerad tablett 5 mg

(8 mm diameter, rund, ljusröd, filmdragerad tablett med D5 präglad på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra sidan)

DPP-4-hämmare

**Aktiv substans:**

Linagliptin

**ATC-kod:**

A10BH05

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Subventioneras endast för patienter som först provat metformin, sulfonureider eller insulin, eller när dessa inte är lämpliga.*

*Texten är baserad på produktresumé: 10/2019.*

## Indikationer

Trajenta är indicerat för vuxna med diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll som:

monoterapi

- när metformin inte är lämpligt på grund av intolerans eller kontraindicerat på grund av nedsatt njurfunktion.

kombinationsbehandling

- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Farmakodynamik för tillgängliga data om olika kombinationer).

## Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

## Dosering

### *Dosering*

Doseringen av linagliptin är 5 mg 1 gång dagligen. När linagliptin ges som tillägg till metformin bör dosen av metformin bibehållas och administreras tillsammans med linagliptin.

När linagliptin används i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan en lägre dos av sulfonureid eller insulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### *Särskilda populationer*

#### *Nedsatt njurfunktion*

För patienter med njurfunktionsnedsättning behövs ingen dosjustering av linagliptin.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Farmakokinetiska studier tyder på att ingen dosjustering behövs för patienter med leverfunktionsnedsättning, men klinisk erfarenhet från sådana patienter saknas.

#### *Äldre*

Det behövs ingen dosjustering baserat på ålder.

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för linagliptin hos barn och ungdomar har inte ännu fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### *Administreringsätt*

Tabletterna kan tas med eller utan mat vid valfri tidpunkt under dagen. Om en dos missas, bör den tas så snart patienten kommer ihåg det. Dubbel dos skall inte tas samma dag.

## Varningar och försiktighet

### *Allmänt*

Linagliptin ska inte användas till patienter med diabetes typ 1 eller för behandling av diabetisk ketoacidosis.

### *Hypoglykemi*

Linagliptin enbart visade en incidens av hypoglykemi jämförbar med placebo.

I kliniska prövningar med linagliptin som del av kombinationsbehandling med läkemedel som inte är kända för att orsaka hypoglykemi (metformin) var förekomsten av rapporterad hypoglykemi med linagliptin likvärdig med den hos patienter som fick placebo.

När linagliptin användes som tillägg till en sulfonureid (med metformin som basbehandling), ökade incidensen av hypoglykemi över placebonivån (se avsnitt Biverkningar).

Det är känt att sulfonureider och insulin orsakar hypoglykemi. Därför bör man iaktta försiktighet när linagliptin används i kombination med en sulfonureid och/eller insulin. Reduktion av sulfonureid- eller insulindosen kan övervägas (se avsnitt Dosering).

#### *Akut pankreatit*

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk för utveckling av akut pankreatit. Akut pankreatit har observerats hos patienter som tar linagliptin. I en studie av kardiovaskulär och renal säkerhet (CARMELINA) med en medianobservationstid på 2,2 år rapporterades bekräftad akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo. Patienter bör informeras om karaktäristiska symtom på akut pankreatit. Vid misstanke om pankreatit bör behandlingen med Trajenta avbrytas; om akut pankreatit bekräftas, får Trajenta inte sättas in på nytt. Försiktighet måste iaktas för patienter med anamnes på pankreatit.

#### *Bullös pemfigoid*

Bullös pemfigoid har observerats hos patienter som tar linagliptin. I studien CARMELINA rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin men inte hos någon patient behandlad med placebo. Vid misstanke om bullös pemfigoid bör behandlingen med Trajenta avbrytas.

## **Interaktioner**

### *In vitro* utvärdering av interaktioner

Linagliptin är en svag, kompetitiv hämmare och baserat på mekanismen en svag till måttlig hämmare av CYP isoenzym CYP3A4, men hämmar inte andra CYP isoenzymer. Linagliptin är inte en inducerare av CYP isoenzymer.

Linagliptin är ett P-glykoproteinsubstrat och hämmar P-glykoprotein medierad transport av digoxin med låg potens. Baserat på detta och interaktionsstudier *in vivo*, anses det osannolikt att linagliptin skulle interagera med andra P-gp substrat.

### *In vivo* utvärdering av läkemedelsinteraktioner

#### **Effekt av andra läkemedel på linagliptin**

Kliniska data som beskrivs nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner vid samtidig administrering av andra läkemedel är låg.

*Rifampicin*: upprepad samtidig tillförsel av linagliptin 5 mg och rifampicin, en potent inducerare av P-glykoprotein och CYP3A4, ledde till 39,6% respektive 43,8% minskad AUC och  $C_{max}$  för linagliptin vid steady state och ca 30% minskad hämning av DPP-4 vid dalkoncentrationen. Detta innebär att full effekt av linagliptin i kombination med starka P-gp-inducerare kanske inte uppnås, framförallt vid långtidsanvändning. Samtidig administrering med andra potenta inducerare av P-glykoprotein och CYP3A4, såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin har inte studerats.

*Ritonavir*: samtidig tillförsel av en engångsdos linagliptin 5 mg och upprepade orala doser av 200 mg ritonavir, en potent hämmare av P-glykoprotein och CYP3A4, ledde till att AUC och  $C_{max}$  av linagliptin ungefär fördubblades respektive tredubblades. Koncentrationen av obundet linagliptin, vilken vanligtvis är mindre än 1 % vid den terapeutiska dosen för linagliptin, ökade 4-5 gånger efter samtidig administrering av ritonavir. Simulering av linagliptins plasmakoncentration vid steady state, med och utan ritonavir,

indikerade att den ökade exponeringen inte har samband med en ökad ackumulering. Dessa förändringar i farmakokinetiken av linagliptin ansågs inte vara kliniskt relevanta. Därför förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner med andra P-glykoproteiner/CYP3A4 hämmare.

*Metformin:* samtidig tillförsel av upprepade doser metformin 850 mg tre gånger dagligen tillsammans med linagliptin 10 mg en gång dagligen hade ingen relevant effekt på linagliptins farmakokinetik hos friska frivilliga försökspersoner.

*Sulfonureider:* farmakokinetiken vid steady state av linagliptin 5 mg ändrades inte vid samtidig tillförsel av en engångsdos 1,75 mg glibenklamid (glyburid).

### **Effekt av linagliptin på andra läkemedel**

I kliniska studier, som beskrivs nedan, hade linagliptin ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av metformin, glyburid, simvastatin, warfarin, digoxin eller orala antikonceptionsmedel, vilket visar på låg benägenhet för interaktioner med substrat för CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein och organisk katjontransportör (OTC) *in vivo*.

*Metformin:* samtidig tillförsel av upprepade doser med linagliptin 10 mg en gång dagligen tillsammans med metformin 850 mg, ett OTC-substrat, hade ingen relevant effekt på farmakokinetiken av metformin hos friska frivilliga försökspersoner. Linagliptin hämmar således inte OTC-medierad transport.

*Sulfonureider:* samtidig administrering av upprepade orala doser linagliptin 5 mg och en oral engångsdos av 1,75 mg glibenklamid (glyburid) ledde till en kliniskt icke-relevant reduktion med 14 % av både AUC och  $C_{max}$  för glibenklamid. Eftersom glibenklamid i första hand metaboliseras av CYP2C9, stöder även dessa data slutsatsen att linagliptin inte är en hämmare av CYP2C9. Kliniskt meningsfulla interaktioner förväntas inte heller med övriga sulfonureider (t ex glipizid, tolbutamid och glimepirid) vilka, liksom glibenklamid, i första hand elimineras av CYP2C9.

*Digoxin:* samtidig tillförsel av upprepade dagliga doser linagliptin 5 mg och upprepade doser digoxin 0,25 mg hade ingen effekt på farmakokinetiken av digoxin hos friska frivilliga försökspersoner. Därför är linagliptin inte en hämmare av P-glykoproteinmedierad transport *in vivo*.

*Warfarin:* upprepade dagliga doser linagliptin 5 mg påverkade inte farmakokinetiken för S(-) eller R(+) warfarin, ett CYP2C9 substrat, administrerat i engångsdos.

*Simvastatin:* upprepade dagliga doser av linagliptin till friska frivilliga försökspersoner hade obetydlig effekt på farmakokinetiken vid steady state av simvastatin, ett känsligt CYP3A4 substrat. Efter administrering av en supraterapeutisk dos, linagliptin 10 mg, tillsammans med simvastatin 40 mg dagligen under 6 dagar ökade plasma AUC för simvastatin med 34 % och plasma  $C_{max}$  ökade med 10 %.

*Orala antikonceptionsmedel:* samtidig administrering av linagliptin 5 mg påverkade inte farmakokinetiken vid steady state för levonorgestrel eller etinylestradiol.

## **Graviditet**

Kategori B:1.

Användning av linagliptin har inte studerats i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av linagliptin under graviditet.

## **Amning**

Grupp IVb.

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att metaboliter från linagliptin utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med linagliptin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

## Fertilitet

Inga studier beträffande fertilitet hos människa har genomförts för linagliptin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta negativa effekter beträffande fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

## Trafik

Linagliptin har ingen eller försumbar effekt på förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör dock informeras om risken för hypoglykemi, framförallt vid kombination med sulfonureider och/eller insulin.

## Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

I den poolade analysen av de placebokontrollerade studierna, var den totala incidensen biverkningar hos placebobehandlade patienter likartad med de som fick linagliptin 5 mg (63,4% resp. 59,1%). Utsättning av behandlingen på grund av biverkningar var högre hos patienter som fick placebo än hos de som fick linagliptin 5 mg (4,3% resp 3,4%).

Den mest frekvent rapporterade biverkningen var hypoglykemi som observerades vid behandling med trippelkombinationen, linagliptin plus metformin plus sulfonureid med frekvensen 14,8% jämfört med 7,6% i placebogruppen.

I de placebokontrollerade studierna upplevde 4,9% av patienterna hypoglykemi som en biverkan av linagliptin. Av dessa klassades 4,0% som av mild, 0,9% som av måttlig och 0,1% som av allvarig svårighetsgrad. Pankreatit rapporterades oftare hos patienter som randomiserats till linagliptin (7 fall bland 6 580 patienter som fick linagliptin jämfört med 2 fall bland 4 383 patienter som fick placebo).

### *Sammanfattning av biverkningar i tabellform*

På grund av inverkan av bakgrundsbehandlingen på biverkningsreaktionerna (t ex hypoglykemier), analyserades biverkningarna baserat på de olika behandlingsregimerna (monoterapi, tillägg till metformin, tillägg till metformin + sulfonureid samt tillägg till insulin).

De placebokontrollerade studierna omfattar studier i vilka linagliptin gavs som monoterapi med korttidsbehandling under upp till 4 veckor

- monoterapi under  $\geq$  12 veckors behandling
- tillägg till metformin
- tillägg till metformin + sulfonureid
- tillägg till metformin och empagliflozin
- tillägg till insulin med eller utan metformin

I tabellen nedan (tabell 1) presenteras biverkningar klassificerade enligt organklasssystemet med MedDRA terminologi som rapporterats av patienter som fick 5 mg linagliptin i dubbelblinda studier med monoterapi eller tilläggsterapi.

Biverkningarna listas enligt absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar rapporterade av patienter som fick linagliptin 5 mg dagligen som monoterapi eller tilläggsbehandling i kliniska prövningar och från erfarenheter efter marknadsintroduktion.

Organsystemklass Biverkning	Biverkningsfrekvens	
<i>Infektioner och infestationer</i>		
• Nasofaryngit	mindre vanliga	
<i>Immunsystemet</i>		
• Överkänslighet (t.ex. bronkiell hyperreaktivitet)	mindre vanliga	
<i>Metabolism och nutrition</i>		
• Hypoglykemi <sup>1</sup>	mycket vanliga	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		
• Hosta	mindre vanliga	
<i>Magtarmkanalen</i>		
• Pankreatit	sällsynta <sup>#</sup>	
• Förstoppning <sup>2</sup>	mindre vanliga	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		
• Angioödem*	sällsynta	
• Urtikaria*	sällsynta	
	mindre vanliga	

Organsystemklass Biverkning	Biverkningsfrekvens	
• Hudutslag*		
• Bullös pemfigoid	sällsynta <sup>#</sup>	
<i>Undersökningar</i>		
• Förhöjt amylas	mindre vanliga	
• Förhöjt lipas**	vanliga	
<p>* Baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktion</p> <p>** Baserat på ökning av lipas &gt;3xULN som observerats i kliniska prövningar</p> <p><sup>#</sup> Baserat på en kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie av linagliptin (<i>CARMELINA</i>), se även nedan</p> <p><sup>1</sup> Biverkning observerad i kombination med metformin plus sulfonureid</p> <p><sup>2</sup> Biverkning observerad i kombination med insulin</p>		

#### *Studie av linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet (CARMELINA)*

Studien CARMELINA utvärderade linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet jämfört med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och en förhöjd kardiovaskulär risk definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom (se Farmakodynamik). Studien omfattade 3 494 patienter behandlade med linagliptin (5 mg) och 3 485 patienter behandlade med placebo. Båda behandlingarna gavs som tillägg till standardbehandling, inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA<sub>1c</sub> och kardiovaskulära riskfaktorer. Den samlade förekomsten av biverkningar och allvarliga biverkningar hos patienter som fick linagliptin liknade den hos patienter som fick placebo. Säkerhetsdata från denna studie överensstämde med den tidigare kända säkerhetsprofilen för linagliptin.

Hos den behandlade populationen rapporterades allvarliga hypoglykemiska händelser (vårdkrävande) hos 3,0 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 3,1 % av patienterna behandlade med placebo. Bland patienter som använde sulfonureid vid baslinjen var incidensen av allvarlig hypoglykemi 2,0 % hos linagliptinbehandlade patienter och 1,7 % hos placebobehandlade patienter. Bland patienterna som använde insulin vid baslinjen var incidensen av allvarlig hypoglykemi 4,4 % hos linagliptinbehandlade patienter och 4,9 % hos placebobehandlade patienter.

Under den samlade observationsperioden i studien rapporterades fastställd akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo.

I studien CARMELINA rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin men inte hos någon patient behandlad med placebo.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

### *Symtom*

I kontrollerade kliniska studier med friska försökspersoner, tolererades engångsdoser upp till 600 mg linagliptin generellt väl (motsvarande 120 gånger den rekommenderade dosen). Det finns inte någon erfarenhet av högre doser än 600 mg till människa.

### *Behandling*

I händelse av överdosering, är det rimligt att använda vanliga understödande åtgärder, t ex att avlägsna ej absorberat material från magtarmkanalen, genomföra klinisk monitorering och sätta in klinisk behandling vid behov.

## Farmakodynamik

### *Verkningsmekanism*

Linagliptin hämmar enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4, EC 3,4,14,5), ett enzym som är involverat i inaktiveringen av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP (glukagonliknande peptid 1, glukosberoende insulinotropisk polypeptid). Dessa hormoner degraderas snabbt av enzymet DPP-4. Båda inkretinhormonerna deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. Inkretiner utsöndras i en låg basal nivå under dagen och nivån ökar omedelbart efter intag av föda. GLP-1 och GIP ökar biosyntesen av insulin och sekretionen från pankreas betaceller i närvaro av normala och förhöjda glukosnivåer. Dessutom reducerar GLP-1 glukagonsekretionen från pankreas alfaceller, vilket leder till minskad hepatiskt glukosfrisättning. Linagliptin binder mycket effektivt och reversibelt till DPP-4, vilket medför en långvarig ökning och förlängning av aktiva inkretinnivåer. Linagliptin ökar insulinsekretionen glukosberoende och minskar glukagonsekretionen vilket medför en generell förbättring av glukoshomeostasen. Linagliptin binder selektivt till DPP-4 och uppvisar > 10 000 gånger högre selektivitet jämfört med DPP-8 eller DPP-9-aktivitet *in vitro*.

### *Klinisk effekt och säkerhet*

Åtta randomiserade, kontrollerade fas III-studier, med 5 239 patienter med diabetes mellitus typ 2 av vilka 3 319 behandlades med linagliptin, genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet. Studierna inkluderade 929 patienter 65 år eller äldre som behandlades med linagliptin. Dessutom behandlades 1 238 patienter med mild nedsatt njurfunktion och 143 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med linagliptin. Behandling med linagliptin en gång dagligen ledde till kliniskt signifikant förbättring av glykemisk kontroll utan kliniskt relevanta förändringar av kroppsvikt. Reduktion av glykosylerat hemoglobin A1c (HbA1c) var jämförbar i olika subgrupper inklusive kön, ålder, nedsatt njurfunktion, body mass index (BMI). Högre utgångsvärde för HbA1c förknippades med större reduktion i HbA1c. Det var en signifikant skillnad i reduktion av HbA1c mellan asiatiska patienter (0,8 %) och vita patienter (0,5 %) i de poolade studierna.

### *Linagliptin som monoterapi till patienter som inte är lämpliga att behandla med metformin*

Effekt och säkerhet för linagliptin som monoterapi utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor. Behandling med linagliptin 5 mg en gång dagligen ledde till en signifikant



förbättring av HbA1c (-0,69% förändring jämfört med placebo) hos patienter med HbA1c på ca 8 % vid baslinjen. Linagliptin visade också en signifikant förbättring av fasteglukos i plasma (FPG) och postprandiellt glukos efter 2 timmar (PPG) jämfört med placebo.

Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var likartad med placebo.

Effekt och säkerhet av linagliptin utvärderades även under 18 veckor i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på patienter som inte bör behandlas med metformin, på grund av intolerans eller kontraindikation på grund av nedsatt njurfunktion. Linagliptin ledde till signifikant förbättring av HbA1c (-0,57 % förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje för HbA1c på 8,09 %. Linagliptin visade också signifikant förbättring av fasteglukos i plasma (FPG) jämfört med placebo. Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var likartad med placebo.

#### *Linagliptin som tillägg till metforminbehandling*

Effekt och säkerhet av linagliptin i kombination med metformin utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor. Linagliptin ledde till signifikant förbättring av HbA1c (0,64 % förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje HbA1c på 8 %. Linagliptin visade också signifikant förbättring av fasteglukos i plasma (FPG), postprandiellt glukos efter 2 timmar (PPG) jämfört med placebo. Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienterna som behandlades med linagliptin var likartad med placebo.

#### *Linagliptin som tillägg till en kombination av metformin och sulfonureidbehandling*

En placebokontrollerad 24 veckorsstudie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av linagliptin 5 mg hos patienter utan tillräcklig effekt av en kombination av metformin och sulfonureid. Linagliptin ledde till signifikant förbättring av HbA1c (-0,62 % förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje HbA1c på 8,14 %. Linagliptin visade också signifikant förbättring av patienters fasteglukos i plasma (FPG) och postprandiellt glukos efter 2 timmar (PPG), jämfört med placebo.

#### *Linagliptin som tillägg till kombination av metformin och empagliflozinbehandling*

Hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och empagliflozin (10 mg (n=247) eller 25 mg (n=217)), gav en 24-veckors behandling med linagliptin 5 mg som tilläggsbehandling justerade genomsnittliga minskningar av HbA1c från baslinjen på -0,53% (signifikant skillnad mot placebo som tillägg -0,32% (95% KI -0,52; -0,13) respektive -0,58% (signifikant skillnad mot placebo som tillägg -0,47% (95% KI -0,66; -0,28)). En statistiskt signifikant större andel patienter med ett baslinje-HbA1c  $\geq$  7,0% som behandlades med linagliptin 5 mg uppnådde ett målvärde för HbA1c på < 7% jämfört med placebo.

#### *Linagliptin som tillägg till insulinbehandling*

Effekt och säkerhet för linagliptin 5 mg som tillägg till insulin i form av monoterapi eller i kombination med metformin och/eller pioglitazon har utvärderats i en dubbelblind placebokontrollerad studie på 24 veckor. Linagliptin resulterade i signifikanta förbättringar av HbA1c (-0,65 % jämfört med placebo) jämfört med genomsnittlig baslinje för HbA1c på 8,3 %. Linagliptin gav också signifikant förbättring av fastevärden för plasmaglukos (FPG), och en större andel av patienterna nådde mål för HbA1c på < 7,0 % jämfört med placebo. Detta var uppnått med en stabil insulindos (40,1 enheter). Kroppsvikt skiljde inte signifikant mellan grupperna. Effekter på plasmalipider var försumbara. Observerad incidens av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var i nivå med placebo (22,2% för linagliptin och 21,2% för placebo).

#### *Linagliptin 24 månaders data som tillägg till metformin i jämförelse med glimepirid*

I en studie jämfördes effekt och säkerhet av tillägg av linagliptin 5 mg eller glimepirid (genomsnittlig dos på 3 mg) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll av metformin i monoterapi. Genomsnittlig reduktion av HbA1c var -0,16 % med linagliptin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA1c var 7,69 %) och -0,36 % med

glimepirid (genomsnittligt utgångsvärde för HbA<sub>1c</sub> var 7,69 %) med en genomsnittlig skillnad på 0,20 % (97,5% konfidensintervall: 0,09, 0,299). Incidensen av hypoglykemi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lägre än i glimepiridgruppen (36,1 %). Patienter behandlade med linagliptin uppvisade en signifikant genomsnittlig minskning av kroppsvikten från baslinjen jämfört med signifikant viktökning hos patienter som fick glimepirid (-1,39 respektive +1,29 kg).

*Linagliptin som tillägg för patienter med svår njurfunktionsnedsättning, 12-veckors placebokontrollerad (konstant bakgrundsbehandling) och 40-veckors placebokontrollerad förlängning (variabel bakgrundsbehandling)*

Effekt och säkerhet för linagliptin studerades även i patienter med diabetes mellitus typ 2 med svår njurfunktionsnedsättning i en dubbelblindstudie med placebo i 12 veckor, under vilka bakgrundsbehandlingen av antidiabetiska läkemedel var konstant. De flesta patienterna (80,5 %) fick insulin med som bakgrundsbehandling, antingen som monoterapi eller i kombination med andra orala antidiabetika såsom sulfonureid, glinid eller pioglitazon. Det var också en ytterligare 40-veckors uppföljande behandlingsperiod under vilken dosjusteringar i den antidiabetiska bakgrundsterapien tilläts.

Linagliptin visade signifikanta förbättringar i HbA<sub>1c</sub> (-0,59 % ändring jämfört med placebo efter 12 veckor) från en baslinje HbA<sub>1c</sub> på i genomsnitt 8,2 %. Den observerade skillnaden i HbA<sub>1c</sub> jämfört med placebo var -0,72 % efter 52 veckor.

Kroppsvikten skiljde sig inte signifikant mellan grupperna. Den observerade incidensen av hypoglykemier hos patienter som fick linagliptin var högre än för placebo, på grund av en ökning i icke-symptomatiska hypoglykemiska händelser. Det sågs ingen skillnad mellan grupperna avseende allvarliga hypoglykemiska händelser.

*Linagliptin som tilläggsbehandling hos äldre (ålder ≥ 70 år) med diabetes mellitus typ 2*

Effekt och säkerhet av linagliptinbehandling hos äldre (70 år och äldre) med diabetes mellitus typ 2 utvärderades i en dubbelblind studie på 24 veckor. Patienter fick metformin och/eller sulfonureid och/eller insulin som bakgrundsbehandling. Dosering för bakgrundsbehandling med antidiabetiska läkemedel hölls stabil under de första 12 veckorna, varefter justeringar tilläts. Linagliptin resulterade i signifikant förbättring av HbA<sub>1c</sub> (-0,64% förändring jämfört med placebo vid 24 veckor), från en genomsnittlig baslinje för HbA<sub>1c</sub> på 7,8%. Signifikant förbättring av fastevärden för plasmaglukos (FPG) sågs också med linagliptin jämfört med placebo. Kroppsvikt skiljde sig inte signifikant mellan grupperna.

*Kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA)*

CARMELINA var en randomiserad studie på 6 979 patienter med typ 2-diabetes med förhöjd kardiovaskulär risk, definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom, vilka behandlades med linagliptin 5 mg (3 494) eller placebo (3 485) som tillägg till standardbehandling, inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA<sub>1c</sub>, kardiovaskulära riskfaktorer och njursjukdom enligt regionala riktlinjer. Studiepopulationen omfattade 1 211 (17,4 %) patienter ≥75 år och 4 348 (62,3 %) patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 19 % av populationen hade eGFR ≥45 till <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % av populationen hade eGFR ≥30 till <45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> och 15 % hade eGFR <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Genomsnittligt HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen var 8,0 %.

Studien var utformad för att visa noninferioritet för det primära kardiovaskulära effektmåttet, som var en sammansättning av den första förekomsten av kardiovaskulär död eller en icke-fatal hjärtinfarkt eller en icke-fatal stroke (3P-MACE). Det renala sammansatta effektmåttet definierades som död på grund av njursjukdom eller varaktig, terminal njursjukdom eller varaktig minskning av eGFR med 40 % eller mer.

Efter en medianuppföljning på 2,2 år ökade inte linagliptin, som tillägg till standardbehandling, risken för större kardiovaskulära händelser eller njurhändelser. Ingen ökning av risk för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, vilket var ytterligare ett fastställt effektmått, sågs jämfört med standardbehandling utan linagliptin hos patienter med typ 2-diabetes (se tabell 2).

Tabell 2 Kardiovaskulära och renala utfall per behandlingsgrupp i studien CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försöks-personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	Antal försöks-personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	
Antal patienter	3 494		3 485		
Primärt kardiovaskulärt sammansatt effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundärt renalt sammansatt effektmått, terminal njursjukdom, varaktigt minskning av eGFR med 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Dödlighet oavsett orsak	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Kardiovaskulär död	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\* PÅ=patientår

\*\* Noninferioritetstest för att visa att den övre gränsen för 95 % KI för riskkvoten är mindre än 1,3

I analyser för progression till albuminuri (förändring från normoalbuminuri till mikro- eller makroalbuminuri, eller från mikroalbuminuri till makroalbuminuri) var den beräknade riskkvoten 0,86 (95 % KI 0,78; 0,95) för linagliptin jämfört med placebo.

#### *Kardiovaskulär säkerhetsstudie med linagliptin (CAROLINA)*

CAROLINA var en randomiserad studie på 6 033 patienter med tidig typ 2-diabetes och förhöjd kardiovaskulär risk eller etablerade komplikationer som behandlades med linagliptin 5 mg (3 023) eller glimepirid 1-4 mg (3 010) som tillägg till standardbehandling (inklusive bakgrundsbehandling med metformin hos 83 % av patienterna) inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA<sub>1c</sub> och kardiovaskulära

riskfaktorer. Studiepopulationens genomsnittsålder var 64 år och inkluderade 2 030 (34 %) patienter  $\geq$  70 år. Studiepopulation inkluderade 2 089 (35 %) patienter med kardiovaskulär sjukdom och 1 130 (19 %) patienter med nedsatt njurfunktion med eGFR  $<$  60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> vid baslinjen. Genomsnittligt HbA<sub>1c</sub> vid baslinjen var 7,15 %.

Studien var utformad för att visa noninferioritet för det primära kardiovaskulära effektmåttet, som var en sammansättning av den första förekomsten av kardiovaskulär död eller en icke-fatal hjärtinfarkt eller en icke-fatal stroke (3P-MACE).

Efter en medianuppföljning på 6,25 år ökade inte linagliptin risken för större kardiovaskulära händelser (se tabell 3) jämfört med glimepirid. Resultaten överensstämde för patienter behandlade med eller utan metformin.

Tabell 3 Större kardiovaskulära händelser (MACE) och mortalitet per behandlingsgrupp i studien CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försöks-personer (%)	Incidens per 1000 PÅ*	Antal försöks-personer (%)	Incidens per 1000 PÅ*	
Antal patienter	3 023		3 010		
Primärt kardiovaskulärt sammansatt effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Dödlighet oavsett orsak	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulär död	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PÅ=patientår

\*\* Noninferioritetstest för att visa att den övre gränsen för 95 % KI för riskkvoten är mindre än 1,3

Under hela behandlingsperioden (mediantid för behandling 5,9 år) var frekvensen av patienter med måttlig eller svår hypoglykemi 6,5 % på linagliptin jämfört med 30,9 % på glimepirid, svår hypoglykemi uppstod hos 0,3 % av patienterna på linagliptin jämfört med hos 2,2 % på glimepirid.

#### *Pediatrisk population*

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för linagliptin för en eller fler grupper av den pediatrika populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

## Farmakokinetik

Farmakokinetiken för linagliptin har undersökts noga hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2. Efter oral administrering av dosen 5 mg till friska, frivilliga försökspersoner eller patienter, absorberades linagliptin snabbt, med maximal koncentration (median  $T_{max}$ ) på 1,5 timmar efter intag.

Plasmakoncentrationen av linagliptin avtar trifasiskt med lång terminal halveringstid (terminal halveringstid för linagliptin är mer än 100 timmar). Detta är framförallt relaterat till den mättnadsbara, kraftiga bindningen av linagliptin till DPP-4 och bidrar inte till ackumulation av läkemedlet. Den effektiva halveringstiden för ackumulation av linagliptin, bestämd genom oral administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg, är ca 12 timmar. Efter tillförsel av linagliptin 5 mg en gång dagligen, uppnåddes steady state-koncentration i plasma vid den tredje dosen. AUC i plasma ökade ca 33 % efter dosering med doser på 5 mg vid steady state jämfört med AUC efter den första dosen. Intra- och inter-variationskoefficienterna för AUC av linagliptin var liten (12,6 % resp. 28,5 %). På grund av den koncentrationsberoende bindningen av linagliptin till DPP-4 är farmakokinetiken, baserad på total exponering av linagliptin, inte linjär. Total plasma AUC av linagliptin ökade mindre än proportionellt mot dosen, medan obunden AUC i princip ökade dosproportionellt. Farmakokinetiken av linagliptin var i allmänhet likartad hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2.

### Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för linagliptin är ca 30 %. Samtidig tillförsel av en fettrik måltid och linagliptin förlängde tiden till  $C_{max}$  med 2 timmar och sänkte  $C_{max}$  med 15 %, men ingen påverkan på  $AUC_{0-72h}$  observerades. Ingen kliniskt relevant effekt av förändringarna i  $C_{max}$  eller  $T_{max}$  förväntas, av det skälet kan linagliptin administreras med eller utan föda.

### Distribution

På grund av bindning till vävnaderna, är den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen vid steady state efter en intravenös dos av linagliptin 5 mg till friska försökspersoner ca 1 110 liter, vilket visar att linagliptin i hög utsträckning distribueras till vävnaderna. Bindningen av linagliptin till plasmaprotein är koncentrationsberoende, den minskar från ca 99 % vid 1 nmol/l till 75- 89% vid  $\geq 30$  nmol/l, vilket speglar mättnad av bindningen till DPP-4 med ökande koncentration av linagliptin. Vid höga koncentrationer, när DPP-4 är fullständigt mättad, binds 70-80% av linagliptin till andra plasmaproteiner än DPP-4, vilket medförde att 20-30% var obundet i plasma.

### Biotransformation

Efter en oral dos av [ $^{14}C$ ] linagliptin 10 mg utsöndrades ungefär 5 % av radioaktiviteten i urin. Metabolism spelar en underordnad roll vid eliminationen av linagliptin. En huvudmetabolit motsvarande av 13,3% linagliptin vid steady state upptäcktes, vilken visades vara farmakologiskt inaktiv och därmed inte bidrar till den hämmande effekten av linagliptin på DPP-4-aktiviteten i plasma.

### Utsöndring

Efter tillförsel av en oral dos [ $^{14}C$ ] linagliptin till friska försökspersoner, utsöndrades ungefär 85 % av den tillförda radioaktiviteten i faeces (80 %) eller urin (5 %) inom 4 dagar efter dosering. Renalt clearance vid steady state var ca 70 ml/min.

### *Särskilda populationer*

#### *Nedsatt njurfunktion*

En öppen studie med upprepad dosering genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken av linagliptin (5 mg dos) till patienter med varierande grad av kroniskt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner med normal njurfunktion. Studien inkluderade patienter med nedsatt njurfunktion klassificerade baserat på kreatininclearance som mildt ( $50 < 80$  ml/min), måttligt ( $30 < 50$  ml/min) och svårt nedsatt njurfunktion ( $< 30$  ml/min) liksom patienter med terminal njursvikt med hemodialysbehandling. Dessutom jämfördes patienter med diabetes mellitus typ 2 och svårt nedsatt njurfunktion ( $< 30$  ml/min) med patienter med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion. Kreatininclearance mättes genom 24-timmars kreatininclearancebestämningar i urin eller från serumkreatinin baserat på Cockcroft-Gaults formel:  $CrCl = (140 - \text{ålder}) \times \text{vikt}/72 \times \text{serumkreatinin}$  [ $\times 0,85$  för kvinnliga patienter], där ålder är år, vikt är kg och serumkreatinin är mg/dl. Vid steady state förhållanden var exponeringen med linagliptin hos patienter med mildt nedsatt njurfunktion jämförbar med friska försökspersoner. Vid måttligt nedsatt njurfunktion observerades en måttlig ökning av exponeringen på ca 1,7 gånger jämfört med kontroller. Exponeringen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 med svårt nedsatt njurfunktion ledde till en ökning på cirka 1,4 gånger jämfört med patienter med diabetes mellitus typ 2 med normal njurfunktion. Beräkningar av AUC vid steady state för linagliptin hos patienter med terminal njursvikt indikerade att exponeringen var likvärdig som hos patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion. Dessutom förväntas inte eliminering av linagliptin via hemodialys eller peritonealdialys i någon terapeutiskt signifikant omfattning. Det krävs därför ingen dosjustering av linagliptin till patienter med någon form av nedsatt njurfunktion.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter utan diabetes med mild, måttlig eller svår leverinsufficiens (enligt Child-Pugh klassificering) var genomsnittligt AUC och  $C_{\max}$  för linagliptin likartat som hos friska matchade kontroller efter administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg. Ingen dosjustering för linagliptin föreslås för diabetespatienter med mild, måttlig eller svår leverinsufficiens.

#### *Body Mass Index (BMI)*

Ingen dosjustering är nödvändig baserad på BMI. BMI har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av linagliptin baserad på en populationsfarmakokinetisk analys av fas I och fas II-data. De kliniska studierna före godkännandet genomfördes på BMI upp till och med  $40 \text{ kg/m}^2$ .

#### *Kön*

Ingen dosjustering är nödvändig baserad på kön. En populationsfarmakokinetisk analys av fas I och fas II-data visar att kön inte har någon kliniskt relevant effekt på linagliptins farmakokinetik.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering behövs vid åldrar upp till 80 år, eftersom ålder inte har visat kliniskt relevant inverkan på farmakokinetiken av linagliptin baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av fas I och fas II-data. Äldre patienter (65-80 år, den äldsta patienten var 78 år) hade jämförbara plasmakoncentrationer av linagliptin jämfört med yngre personer.

#### *Pediatrisk population*

I en pediatrisk fas 2-studie undersöktes farmakokinetiken och farmakodynamiken för 1 mg och 5 mg linagliptin hos barn och ungdomar  $\geq 10$  till  $< 18$  år med typ 2 diabetes mellitus. De farmakokinetiska och farmakodynamiska svar som observerades överensstämde med de som sågs hos vuxna försökspersoner. Linagliptin 5 mg var överlägset bättre än 1 mg med avseende på dalvärdet för DPP-4-hämning (72 % jämfört med 32 %,  $p=0,0050$ ) och uppvisade en numeriskt större reduktion av HbA1c med avseende på justerad genomsnittlig förändring från baslinjen ( $-0,63$  % jämfört med  $-0,48$  %, ej signifikant). På grund av begränsningen av data ska resultaten tolkas med försiktighet.

### *Etnicitet*

Ingen dosjustering på grund av etnicitet är nödvändig. Etnicitet har ingen uppenbar effekt på plasmakoncentrationen av linagliptin baserat på en sammanlagd analys av tillgängliga farmakokinetiska data, inkluderande patienter av kaukasiskt, spanskt, afrikanskt och asiatiskt ursprung. Dessutom visade sig farmakokinetiska karakteristika för linagliptin vara likartade i separata fas I-studier med friska frivilliga japanska, kinesiska och kaukasiska försökspersoner.

## **Prekliniska uppgifter**

Lever, njurar och magtarmkanalen är primära målorgan för toxicitet i råtta vid upprepad dosering av linagliptin vid mer än 300 gångers human exponering.

Hos råtta sågs effekter på reproduktionsorgan, thyroidea och lymfatiska systemet vid mer än 1 500 gånger humanexponeringen. Vid måttliga doser till hund observerades en stark pseudo-allergisk reaktion, som medförde kardiovaskulära förändringar och som bedömdes som specifik för hund. Lever, njurar, mage, reproduktionsorgan, tymus, mjälte och lymfkörtlar var målorgan för toxiciteten hos cynomolgusapor vid mer än 450 gånger humanexponeringen. Vid mer än 100 gånger humanexponeringen var magirritation det främsta fyndet hos dessa apor.

Linagliptin och dess huvudsakliga metabolit uppvisade ingen genotoxisk potential.

Orala karcinogenstudier under 2 år med råtta och mus visade inga tecken på karcinogenicitet hos råtta eller hanmöss. Hos honmöss förekom en signifikant högre incidens malignt lymfom vid den högsta dosen (> 200 gånger humanexponeringen), vilket inte anses relevant för människa (förklaring: ej behandlingsrelaterad utan orsakad av mycket variabel bakgrundsincidens). Dessa studier föranleder ingen oro för karcinogenicitet hos människa.

Den dos som inte orsakar några negativa effekter (NOAEL) avseende fertilitet, tidig embryonal utveckling och teratogenicitet hos råtta bestämdes till > 900 gånger humanexponeringen. NOAEL för toxicitet på mödrar, embryon, foster och avkomma till råtta var 49 gånger humanexponeringen. Inga teratogena effekter observerades hos kanin vid > 1 000 gånger humandosen. NOAEL på 78 gånger humanexponeringen noterades för embryo-fetal toxicitet hos kanin och för toxicitet på mödrar var NOAEL 2,1 gånger humanexponeringen. Därför anses det osannolikt att linagliptin påverkar reproduktionen vid terapeutisk exponering i människa.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

Varje tablett innehåller 5 mg linagliptin.

### **Förteckning över hjälpämnen**

#### *Tablettkärna*

- Mannitol
- Pregelatinerad majsstärkelse
- Majsstärkelse
- Copovidon
- Magnesiumstearat

#### *Filmdragering*

- Hypromellos

- Titandioxid (E171)
- Talk
- Makrogol (6000)
- Röd järnoxid (E172)

## Blandbarhet

Ej relevant

## Miljöpåverkan

### *Linagliptin*

Miljörisk: Användning av linagliptin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Linagliptin bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Linagliptin har låg potential att bioackumuleras.

### Detaljerad miljöinformation

#### Environmental risk classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.52 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R) = 8,16 \cdot 10^{-4} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 5,37 kg (total sold amount API in Sweden 2016, data from QuintilesIMS).

R = 0 % removal rate.

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (I)

#### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

PNEC = 320  $\mu\text{g/L}$

*The PNEC has been derived from the lowest NOEC (Daphnia magna, 21d) of 3.2 mg/L. An assessment factor of 10 is used based on the availability of a NOEC for algal growth inhibition in combination with chronic toxicity studies for the other two trophic levels in accordance with ECHA Guidelines (I).*

#### *Ecotoxicological studies*

Algae (Green algae, *Pseudokirchneriella subcapitata*) (OECD 201, GLP) (II)

EC50 72h (growth rate) = 49 mg/L

NOEC 72h (growth rate) = 4.1 mg/L

EC50 72h (biomass) = 16 mg/L

NOEC 72h (biomass) = 4.1 mg/L

*Crustacean (Water flea, Daphnia magna)*

Chronic toxicity (OECD 211, GLP)(III):

NOEC 21d (parental mortality) = 3.2 mg/L

LOEC 21d (parental mortality) = 10 mg/L

*Fish (Zebrafish, Danio rerio)*



Chronic toxicity (OECD 210, GLP)(IV):  
NOEC 35d =  $\geq 12.0$  mg/L (no effects, highest dose tested)

#### *Other ecotoxicity data*

Respiration inhibition of activated sludge (OECD 209, GLP)(V):  
EC50 3h = 792 mg/L  
NOEC 3h = 210 mg/L

#### **Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)**

$PEC/PNEC = 8.2 \cdot 10^{-4} / 320 = 2.5 \times 10^{-6}$ , i.e.  $PEC/PNEC \leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of Linagliptin has been considered to result in insignificant environmental risk."

#### **Degradation**

##### **Biotic degradation**

###### *Ready degradability:*

In a 28d ready biodegradability study (OECD 301A, GLP) 0% biodegradation of Linagliptin was observed (VI). Based on these data Linagliptin is not readily biodegradable.

###### *Inherent degradability:*

No data on inherent biodegradability.

###### *Simulation studies:*

In an OECD 308 study (GLP)(VII), the following dissipation rates ( $DT_{50}$ ) were determined in two aquatic freshwater systems, river and pond:

- Freshwater: 0.8 days (river) and 1.1 (pond)
- Sediment: 110 days (river) and 42.2 (pond)
- Total system: 5.2 days (river) and 1.6 (pond)

At the end of the study (day 100), 22.7% (river) and 4.4% (pond) of the applied radioactivity was remaining as parent compound in the two systems, respectively. The amount of non-extractable radioactivity in the sediment was high for both test systems with bound residues accounting for up to 50.9% (river) and 72.4% (pond) at day 100. Several minor degradation products were detected, none individually exceeding 10% of the applied radioactivity.

After removing the water phase from the test system, the sediment was submitted to up to four extraction steps using acetonitrile/water (4:1; v/v) at room temperature until less than 5% of the radioactivity applied was recovered. Extractions at room temperature were performed in a shaker at about 200-250 strokes per minute each for about 30 minutes. The radioactivity in the individual extracts was quantified by LSC (duplicate aliquots). Soxhlet extraction using acetonitrile/water (4:1; v/v) for 4 hours was additionally performed on the extracted sediments (except for day 0). This extraction method was performed if more than 10% of the applied radioactivity remained non-extractable. All extracts containing more than 2% of the radioactivity applied were combined and concentrated in a rotary evaporator at about 30 °C. The concentrated extracts were measured by LSC for recovery and submitted to HPLC and/ or TLC analysis. The amount of solvent used was in general about 1 mL/g sediment (wet weight basis). Reflux extraction with acetonitrile/0.1 M HCl (1:1; v/v) for at least four hours was conducted followed additionally by organic matter fractionation for one interval of the river and pond test system (day 100, duplicate determination). The radioactivity content in the reflux extracts was determined by LSC. The reflux extracts were analysed by HPLC. After all extractions, the residual sediments were dried, weighed, homogenised and their radiocarbon content was determined by LSC after combustion of up to 1.0 g aliquots.

The mineralisation of the test item and the formation of other organic volatiles was very low, accounting for < 1.5% or < 0.1% during the 100 days of incubation. In conclusion, Linagliptin rapidly dissipated from the water phase by adsorption to the sediment of both systems. Once in the sediment, its degradation proceeds at a very slow rate, mainly via the formation of bound residues and the formation of minor metabolites. Since Linagliptin has a  $DT_{50}$  of  $\leq 32d$ , but > 15% remaining as parent compound at the end of the study in the river system, Linagliptin is considered to be slowly degraded in the environment.

### ***Abiotic degradation***

*Hydrolysis:* No significant degradation was observed at pH 7 and 9 at 25°C after 28 days. At pH of 12.8 and 2.2 a total of 4.3% and 11.3% impurities, respectively, was observed (VIII).

*Photolysis:* After 22 hours of artificial light irradiation (Suntest) a total of 4% impurities were observed (VIII).

### **Justification of chosen degradation phrase:**

Linagliptin was not readily biodegradable (OECD 301A, GLP). Further, in an OECD Guideline 308 simulation study, Linagliptin was slowly degraded in the environment. In abiotic degradation studies, Linagliptin did not undergo significant degradation by hydrolysis or photolysis. Based on these combined data, Linagliptin is considered to be slowly degraded in the environment.

### **Bioaccumulation**

*Bioconcentration factor (BCF):*

No data on bioconcentration in fish.

*Partitioning coefficient:*

The n-octanol/water partition coefficient was in an OECD Guideline 122 (GLP) study determined to -1.6 at pH 5.0, 0.1 at pH 7.0 and 1.5 at pH 9.0, respectively (IX).

### **Justification of chosen bioaccumulation phrase:**

Based on the data from the OECD Guideline 122 study n-octanol/water partition coefficients of -1.6 to 1.5 at pH 5 to 9, Linagliptin is considered to have low potential for bioaccumulation.

### **Excretion (metabolism)**

After both oral and intravenous administration, the majority of Linagliptin (~90%) was excreted unchanged in the urine and feces (X). Thus, the environmental risk assessment should be performed on the data of the parent compound.

### **PBT/vPvB assessment**

Linagliptin is considered not to fulfil the criteria for PBT or vPvB.

### **References**

- I. European Chemicals Agency (ECHA), 2008. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterization of dose[concentration]-response for environment. [http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requirements\\_r10\\_en.pdf](http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r10_en.pdf)
- II. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U08-0276-01, 2008
- III. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U09-0013-01, 2008
- IV. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U08-0289-01, 2008
- V. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U08-0277-01, 2008
- VI. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U08-0278-01, 1997

- VII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U08-0279-01, 2008
- VIII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U09-2355-01, 2009
- IX. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U09-1908-01, 2009
- X. Boehringer Ingelheim GmbH Environmental Risk Assessment of Linagliptin, 2010 (U10-0020-01)

## Hållbarhet, förvaring och hantering

### Hållbarhet

3 år

### Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

### Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## Förpackningsinformation

*Filmdragerad tablett 5 mg* 8 mm diameter, rund, ljusröd, filmdragerad tablett med D5 präglat på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra sidan

30 x 1 tablett(er) blister, 357:25, (F)

90 x 1 tablett(er) blister, 1073:80, (F)