VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trajenta 5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg linagliptin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

8 mm i diameter, rund, svakt røde filmdrasjerte tabletter, med ”D5” trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Trajenta er indisert til behandling av diabetes mellitus type 2 for å bedre glykemisk kontroll hos voksne:

som **monoterapi**
- hos pasienter hvor diett og fysisk aktivitet alene ikke gir adekvat kontroll, og hvor metformin er uhensiktsmessig på grunn av intoleranse eller kontraindisert på grunn av nedsatt nyrefunksjon

som **kombinasjonsbehandling**
- i kombinasjon med metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med metformin alene ikke gir adekvat glykemisk kontroll
- i kombinasjon med et sulfonylureapreparat og metformin, når diett og fysisk aktivitet i kombinasjon med disse to legemidlene ikke gir adekvat glykemisk kontroll
- i kombinasjon med insulin, med eller uten metformin, når denne behandlingen alene sammen med diett og fysisk aktivitet ikke gir adekvat glykemisk kontroll

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosen for linagliptin er 5 mg én gang daglig. Når linagliptin legges til metformin, bør metformindosen fastholdes og linagliptin gis i tillegg.
Når linagliptin brukes i kombinasjon med sulfonylurea eller insulin, kan en lavere dose av sulfonylurea eller insulin vurderes for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4)

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen dosejustering av linagliptin er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Farmakokinetikkstudier antyder at det ikke er nødvendig med dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men klinisk erfaring hos slike pasienter mangler.

Eldre
Dosejustering på grunn av alder er ikke nødvendig.

Imidlertid er det begrenset erfaring hos pasienter > 80 år og forsiktighet bør utvises ved behandling av denne populasjonen.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av linagliptin hos barn og ungdom har enda ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Tablettene kan tas til eller utenom et måltid når som helst på dagen. Dersom pasienten glemmer å ta en dose, bør dosen tas så snart pasienten husker det. Det må ikke tas dobbelt dose i løpet av én dag.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt
Linagliptin skal ikke brukes av pasienter med diabetes type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Hypoglykemi
Linagliptin alene viste en tilsvarende forekomst av hypoglykemi som placebo.
I kliniske studier, hvor linagliptin var del av kombinasjonsbehandling med legemidler som ikke er kjent for å forårsake hypoglykemi (metformin), var hyppigheten av hypoglykemi rapportert med linagliptin lik hyppigheten rapportert hos pasienter som fikk placebo.

Når linagliptin ble lagt til et sulfonylureapreparat (med metformin som basisbehandling), var forekomsten av hypoglykemi økt sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8).

Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi. Forsiktighet bør derfor utvises når linagliptin brukes i kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin. En reduksjon av sulfonylureadosen eller insulindosen kan vurderes (se pkt. 4.2).

Akutt pankreatitt
Bruk av DPP-4-hemmere er blitt forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Etter markedsføring av linagliptin har akutt pankreatitt blitt spontant rapportert som bivirkning. Pasienter må informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt skal Trajenta seponeres; ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen med Trajenta ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Vurdering av interaksjoner *in vitro*
Linagliptin er en svakt konkurrerende og svak til moderat mekanismebasert hemmer av CYP-isoenzym CYP3A4, men hemmer ikke andre CYP-isoenzymer. Det er ikke en induser av CYP-isoenzymer.
Linagliptin er et P-glykoproteinsubstrat og hemmer P-glykoproteinmediert transport av digoksin med lav potens. Basert på disse resultatene og interaksjonsstudier *in vivo,* vurderes det som usannsynlig at linagliptin skal forårsake interaksjoner med andre P-gp substrater.

Vurdering av interaksjoner *in vivo*

Effekt av andre legemidler på linagliptin

Kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på at risikoen for klinisk relevante interaksjoner ved samtidig bruk av andre legemidler er lav.

Rifampicin: Flere samtidige administreringer av 5 mg linagliptin med rifampicin, en potent induser av p-glykoprotein og CYP3A4, resulterte i henholdsvis 39,6 % og 43,8 % reduksjon i linagliptin AUC og C_{max} ved steady state og ca. 30 % reduksjon i DPP-4-hemming ved minimum. Full effekt av linagliptin i kombinasjon med sterke P-gp indusere vil muligens ikke oppnås, særlig ikke ved langtidsadministrering. Samtidig administrering av andre potente indusere av P-glykoprotein og CYP3A4, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin har ikke vært undersøkt.

Ritonavir: Samtidig administrering av en oral enkeltdose på 5 mg linagliptin og multiple orale doser ritonavir 200 mg, en potent hemmer av P-glykoprotein og CYP3A4, økte AUC og C_{max} for linagliptin med henholdsvis ca. to og tre ganger. Ubundet konsentrasjon, som vanligvis er mindre enn 1 % av terapeutisk dose linagliptin, økte 4-5 ganger etter samtidig administrering med ritonavir. Simulering av steady state plasmakonsentrasjoner av linagliptin med og uten ritonavir indikerte at økt eksponering ikke er assosiert med en økt akkumulering. Disse endringene i farmakokinetikken til linagliptin ble ikke vurdert som klinisk relevante. Klinisk relevante interaksjoner forventes derfor ikke med andre P-glykoproteiner/CYP3A4-hemmere.

Metformin: Samtidig administrering av multiple doser av 850 mg metformin tre ganger daglig med 10 mg linagliptin én gang daglig forandret ikke farmakokinetikken til linagliptin hos friske frivillige i klinsik relevant grad.

Sulfonylureapreparater: Farmakokinetikken til 5 mg linagliptin ved steady state ble ikke endret ved samtidig administrering av en enkeltdose på 1,75 mg glibenklamid (glyburid).

Effekt av linagliptin på andre legemidler

I kliniske studier, som er beskrevet nedenfor, hadde ikke linagliptin klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, warfarin, digoksin eller orale prevensjonsmidler, noe som gir *in vivo* bevis for en lav tendens til å gi legemiddelinteraksjoner med substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein og organisk kationisk transportør (OCT).

Metformin: Samtidig administrering av multiple daglige doser av 10 mg linagliptin med 850 mg metformin, et OCT-substrat, hadde ingen relevant effekt på farmakokinetikken til metformin hos friske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en hemmer av OCT-mediert transport.

Sulfonylureapreparater: Samtidig administrering av multiple orale doser av 5 mg linagliptin og én enkelt oral dose på 1,75 mg glibenklamid (glyburid) resulterte i en klinisk ikke-relevant reduksjon på 14 % av både AUC og C_{max} for glibenklamid. Siden glibenklamid i hovedsak metaboliseres av CYP2C9, støtter disse dataene også konklusjonen om at linagliptin ikke er en CYP2C9-hemmer. Det forventes ikke interaksjoner av klinisk betydning med andre sulfonylureapreparater (som f. eks. glipizid, tolbutamid og glimepirid) som, i likhet med glibenklamid, først og fremst elimineres av CYP2C9.

Digoksin: Samtidig administrering av multiple doser av 5 mg linagliptin med multiple doser på 0,25 mg digoksin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til digoksin hos friske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en hemmer av P-glykoproteinmediert transport *in vivo*.

Warfarin: Multiple daglige doser av 5 mg linagliptin forandret ikke farmakokinetikken til S(-) eller R(+) warfarin, et CYP2C9-substrat, administrert som en enkeltdose.

Simvastatin: Multiple daglige doser av linagliptin hadde minimal effekt på steady state farmakokinetikken til simvastatin, et sensitivt CYP3A4-substrat, hos friske frivillige. Etter

administrering av en supraterapautisk dose på 10 mg linagliptin samtidig med 40 mg simvastatin daglig i 6 dager, var plasma AUC for simvastatin økt med 34 % og plasma C_{max} med 10 %.

Orale prevensjonsmidler: Samtidig administrering av 5 mg linagliptin forandret ikke steady state farmakokinetikken til levonorgestrel eller etinyløstradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Bruk av linagliptin er ikke undersøkt hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av linagliptin under graviditet.

Amming
Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist utskillelse av linagliptin/metabolitter i melk. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med linagliptin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet
Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende effekten av linagliptin på human fertilitet. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Linagliptin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid bør pasientene gjøres oppmerksom på risikoen for hypoglykemi, særlig ved kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
I de samlede analysene av placebokontrollerte studier, var samlet forekomst av bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med placebo tilsvarende som for linagliptin 5 mg (63,1 % versus 60,3 %). Det var flere pasienter som måtte avslutte behandlingen på grunn av bivirkninger av placebo sammenlignet med linagliptin 5 mg (4,4 % versus 3,3 %).

Den hyppigst rapporterte bivirkningen var hypoglykemi som ble observert ved trippelkombinasjonen linagliptin pluss metformin pluss sulfonylurea med 14,6 % versus 7,6 % med placebo.

I placebokontrollerte studier opplevde 6,2 % av linagliptin-pasientene bivirkningen «hypoglykemi». Av disse var 5,1 % milde og 1,0 % var moderate, og 0,1 % ble klassifisert som alvorlige. Pankreatitt ble rapportert oftere hos pasienter randomisert til linagliptinbehandling (5 hendelser hos 4302 pasienter som fikk linagliptin versus 1 hendelse hos 2364 pasienter som fikk placebo).

Tabellarisk oversikt over bivirkninger
På grunn av betydningen bakgrunnsbehandling har for bivirkninger (f. eks. på hypoglykemier), ble bivirkninger analysert og lagt fram basert på det respektive behandlingsregimet (monoterapi, som tillegg til metformin, som tillegg til metformin pluss sulfonylurea, og som tillegg til insulin).

De placebokontrollerte studiene inkluderte studier hvor linagliptin ble gitt som

- monoterapi med kort varighet på opp til 4 uker
- monoterapi med ≥ 12 ukers varighet
- som tillegg til metformin
- som tillegg til metformin pluss sulfonylurea
- som tillegg til insulin, med eller uten metformin

I tabellen nedenfor er bivirkninger klassifisert etter organklassesystem og foretrukket MedDRA term, rapportert hos pasienter som fikk 5 mg linagliptin som monoterapi eller som tilleggsbehandling i dobbeltblinde studier, vist per behandlingsregime (se tabell 1).

Bivirkningene er nevnt etter absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000) eller ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk linagliptin 5 mg daglig som monoterapi eller som tilleggsbehandling (frekvens identifisert fra samlet analyse av placebokontrollerte studier) i klinisk studie og erfaring etter markedsføring

	Bivirkninger etter behandlingsregime			
Organklassesystem Bivirkning	Linagliptin monoterapi	Linagliptin + metformin	Linagliptin + metformin + sulfonylurea	Linagliptin + Insulin
Infeksiøse og parasittære sykdommer				
Nasofaryngitt	mindre vanlige	mindre vanlige	ikke kjent	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet				
Hypersensitivitet (f.eks. bronkial hyperreaktivitet)	ikke kjent	sjeldne	ikke kjent	ikke kjent
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				
Hypoglykemi			svært vanlige	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Hoste	mindre vanlige	mindre vanlige	ikke kjent	mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer				
Pankreatitt	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent	mindre vanlige
Obstipasjon				mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer				
*Angioødem**	sjeldne			
*Urtikaria**	sjeldne			
*Utslett**	mindre vanlige			
*Bulløs pemfigoid**	ikke kjent			
Undersøkelser				
Økning av amylase	mindre vanlige	mindre vanlige	ikke kjent	ikke kjent

* Basert på erfaring etter markedsføring

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer
I de kontrollerte kliniske studiene i friske personer, ble enkeltdoser opptil 600 mg linagliptin (ekvivalent med 120 ganger anbefalt dose) generelt godt tolerert. Det er ingen erfaring med doser over 600 mg hos mennesker.

Behandling
Ved overdose er det fornuftig å benytte vanlig støttebehandling, f. eks. å fjerne uabsorbert materiale fra gastrointestinaltrakten, benytte klinisk overvåkning og å innlede kliniske forholdsregler om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hemmere, ATC-kode: A10B H05

Virkningsmekanisme
Linagliptin er en hemmer av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4, EC 3.4.14.5), et enzym som er involvert i inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP (glukagonlignende peptid-1 og glukoseavhengig insulinotropt polypeptid). Disse hormonene blir raskt brutt ned av enzymet DPP-4. Begge inkretinhormonene er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostasen. Inkretiner skilles ut på et lavt basalt nivå gjennom dagen, og nivåene øker umiddelbart etter inntak av mat. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av glukose i blodet. Videre reduserer også GLP-1glukagonsekresjon fra alfaceller i pankreas, noe som resulterer i redusert hepatisk glukoseutslag. Linagliptin bindes svært effektivt til DPP-4 på en reversibel måte og fører dermed til en langvarig økning og forlengelse av aktive nivåer med inkretin. Avhengig av glukosenivået øker linagliptin insulinsekresjonen og senker glukagonsekresjonen, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen. Linagliptin bindes selektivt til DPP-4 og viser *in vitro* en >10 000 ganger selektivitet versus DPP-8- eller DPP-9-aktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet
Det ble utført 8 randomiserte fase III studier for å vurdere effekt og sikkerhet. Det ble inkludert 5239 pasienter med diabetes type 2, og av disse ble 3319 behandlet med linagliptin. I disse studiene var det 929 pasienter som var 65 år og eldre som fikk linagliptin. Det var også 1238 pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon og 143 pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon som fikk linagliptin. Linagliptin én gang daglig ga klinisk signifikant bedring i glykemisk kontroll uten klinisk relevant forandring i kroppsvekt. Reduksjonene i glykosylert hemoglobin A1c (HbA1c) var ens på tvers av forskjellige undergrupper, inkludert kjønn, alder, nedsatt nyrefunksjon og kroppsmasseindeks (BMI). Høyere HbA1c ved baseline ble forbundet med større reduksjon i HbA1c. Det var en signifikant forskjell i reduksjon i HbA1c mellom asiatiske pasienter (0,8 %) og hvite pasienter (0,5 %) i de samlede studiene.

Linagliptin som monoterapi hos pasienter hvor metformin er uegnet
Effekt og sikkerhet av linagliptin monoterapi ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 24 ukers varighet. Behandling med linagliptin 5 mg én gang daglig ga en signifikant forbedring i HbA1c (-0,69 % endring sammenlignet med placebo) hos pasienter med baseline HbA1c på ca. 8 %.

Linagliptin viste også signifikant bedring i fastende plasmaglukose (FPG) og 2-timers postprandial glukose (PPG) sammenlignet med placebo. Det ble observert lik forekomst av hypoglykemi hos pasienter behandlet med linagliptin som hos pasienter behandlet med placebo.

Effekt og sikkerhet av linagliptin monoterapi ble også evaluert hos pasienter hvor metforminbehandling ikke er hensiktsmessig på grunn av intoleranse eller kontraindisert pga. nedsatt nyrefunksjon, i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 18 ukers varighet. Linagliptin ga signifikant forbedring i HbA1c (-0,57 % forandring sammenlignet med placebo) fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 8,09 %. Linagliptin viste også en signifikant forbedring av fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med placebo. Det ble observert lik forekomst av hypoglykemi hos pasienter behandlet med linagliptin som hos pasienter behandlet med placebo.

Linagliptin som tilleggsbehandling til metformin
Effekt og sikkerhet av linagliptin i kombinasjon med metformin ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 24 ukers varighet. Linagliptin ga signifikant forbedring i HbA1c, (-0,64 % forandring sammenlignet med placebo) fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 8 %. Linagliptin viste også signifikant forbedring av fastende plasmaglukose (FPG) og 2-timers postprandial glukose (PPG) sammenlignet med placebo. Det ble observert lik forekomst av hypoglykemi hos pasienter behandlet med linagliptin som hos pasienter behandlet med placebo.

Linagliptin som tilleggsbehandling til en kombinasjon av metformin og sulfonylurea
Det ble utført en placebokontrollert studie på 24 ukers varighet for å evaluere effekt og sikkerhet av linagliptin 5 mg sammenlignet med placebo, hos pasienter som ikke ble tilfredsstillende behandlet med en kombinasjon av metformin og et sulfonylureapreparat. Linagliptin ga signifikant forbedring i HbA1c, (-0,62 % forandring sammenlignet med placebo) fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 8,14 %. Linagliptin viste også signifikant forbedring i pasienters fastende plasmaglukose og 2-timers postprandial glukose (PPG), sammenlignet med placebo.

Linagliptin som tilleggsbehandling til insulin
Effekt og sikkerhet av linagliptin 5 mg i tillegg til insulin alene eller i kombinasjon med metformin og/eller pioglitazon er blitt vurdert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie over 24 uker. Linagliptin ga signifikant forbedring av HbA1c (-0,65 % sammenlignet med placebo) fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 8,3 %. Linagliptin ga også signifikant forbedring av fastende plasmaglukose (FBG), og en større andel av pasientene oppnådde målsatt HbA1c på < 7,0 %, sammenlignet med placebo. Dette ble oppnådd med en stabil insulindose (40,1 IE). Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene. Effekten på plasmalipider var ubetydelig. Den observerte forekomsten av hypoglykemi hos pasienter behandlet med linagliptin var den samme som for placebo (22,2 % linagliptin, 21,2 % placebo).

24 måneders data for linagliptin som tillegg til metformin, sammenlignet med glimepirid
I en studie hvor effekt og sikkerhet ble sammenlignet ved tillegg av linagliptin 5 mg eller glimepirid (gjennomsnittlig dose 3 mg) hos pasienter med inadekvat glykemisk kontroll ved metformin monoterapi, var gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c -0,16 % med linagliptin (gjennomsnittlig baseline HbA1c 7,69 %) og -0,36 % med glimepirid (gjennomsnittlig baseline HbA1c 7,69 %) med en gjennomsnittlig behandlingsforskjell på 0,20 % (97,5 % KI: 0,09, 0,299). Forekomsten av hypoglykemi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lavere enn i glimepiridgruppen (36,1 %). Pasienter behandlet med linagliptin viste en signifikant gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt fra baseline sammenlignet med en signifikant vektøkning hos pasienter som fikk glimepirid (-1,39 versus + 1,29 kg).

Linagliptin som tilleggsbehandling hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, 12 ukers placebokontrollerte data (stabil basisbehandling) og 40 ukers placebokontrollert forlengelse (justerbar basisbehandling)
Effekt og sikkerhet av linagliptin ble også vurdert hos type 2 diabetespasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon i en dobbeltblind studie versus placebo i 12 uker hvor glykemisk basisbehandling ble holdt stabil. De fleste pasientene (80,5 %) fikk insulin som basisbehandling, alene eller i kombinasjon

med andre orale antidiabetika som sulfonylurea, glinid og pioglitazon. Det var en ytterligere 40-ukers oppfølgingsperiode hvor dosejusteringer i basisbehandlingen av diabetes var tillatt.

Linagliptin ga signifikante forbedringer i HbA1c (-0,59 % endring, sammenliknet med placebo etter 12 uker), fra gjennomsnittlig baseline HbA1c på 8,2 %. Den observerte forskjellen i HbA1c i forhold til placebo var -0,72 % etter 52 uker.

Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene. Den observerte forekomsten av hypoglykemi hos pasienter behandlet med linagliptin var høyere enn med placebo på grunn av en økning i asymptomatiske hypoglykemiske hendelser. Det var ingen forskjell mellom gruppene i alvorlige hypoglykemiske hendelser.

Linagliptin som tilleggsbehandling hos eldre (alder ≥ 70 år) med type 2 diabetes
Effekt og sikkerhet av linagliptin hos eldre (alder ≥ 70 år) med type 2 diabetes ble undersøkt i en dobbeltblind studie over 24 uker. Pasientene fikk metformin og/eller sulfonylurea og/eller insulin som underliggende behandling. Dosene av underliggende antidiabetika ble holdt stabile de første 12 ukene, deretter var justeringer tillatt. Linagliptin ga signifikant forbedring av HbA1c (-0,64 % endring sammenlignet med placebo etter 24 uker) fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 7,8 %. Linagliptin viste også en signifikant forbedring av fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med placebo. Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene.

Kardiovaskulær risiko
I en prospektiv meta-analyse av uavhengig vurderte kardiovaskulære hendelser fra 19 kliniske studier (varigheten varierte fra 18 uker til 24 måneder) med 9459 pasienter med type 2 diabetes viste at linagliptin ikke var forbundet med en økning i kardiovaskulær risiko. Det primære endepunktet, som var sammensatt av forekomst eller tid til første forekomst av kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller hospitalisering for ustabil angina, var ikke signifikant lavere for linagliptin versus kombinasjonen av aktive sammenligningspreparater og placebo [Hazard ratio 0,78 (95 % konfidensintervall 0,55; 1,12)]. Totalt var det 60 primære hendelser for linagliptin og 62 for sammenligningspreparatene. Det er til dags dato ingen bevis for økt kardiovaskulær risiko, men antall hendelser i de kliniske studiene utelukker en sikker konklusjon. Kardiovaskulære hendelser var imidlertid likt for linagliptin og placebo (1,03 % med linagliptin versus 1,35 % med placebo).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med linagliptin i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved type 2 diabetes (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til linagliptin har blitt omfattende karakterisert hos friske personer og hos pasienter med type 2 diabetes. Linagliptin ble hurtig absorbert etter oral administrering av en dose på 5 mg hos friske frivillige eller pasienter. Maksimal plasmakonsentrasjon (median T_{max}) ble oppnådd 1,5 timer etter dosering.

Plasmakonsentrasjonen av linagliptin avtar på en trifasisk måte med en lang terminal halveringstid (terminal halveringstid for linagliptin er mer enn 100 timer), som i hovedsak skyldes den mettede, sterke bindingen av linagliptin til DPP-4 og bidrar ikke til akkumuleringen av legemidlet. Effektiv halveringstid for akkumulering av linagliptin, bestemt ved multiple orale doser av 5 mg linagliptin, er ca. 12 timer. Ved dosering 5 mg linagliptin én gang daglig ble steady state plasmakonsentrasjoner oppnådd med den tredje dosen. Plasma AUC for linagliptin økte med ca. 33 % etter 5 mg doser ved steady state sammenlignet med den første dosen. Koeffisientene for intraindividuell og interindividuell variasjon for AUC for linagliptin var små (henholdsvis 12,6 % og 28,5 %). På grunn av konsentrasjonsavhengig binding av linagliptin til DPP-4, er farmakokinetikken til linagliptin basert på total eksponering ikke lineær; total plasma AUC for linagliptin økte faktisk mindre enn

doseproporsjonalt, mens ubundet AUC økte tilnærmelsesvis doseproporsjonalt. Farmakokinetikken til linagliptin var generelt lik hos friske personer og hos pasienter med type 2 diabetes.

Absorpsjon
Den absolutte biotilgjengeligheten til linagliptin er ca. 30 %. Samtidig administrering av linagliptin og et fettrikt måltid forlenget tiden for å nå C_{max} med 2 timer og senket C_{max} med 15 %, men det ble ikke observert påvirkning av AUC_{0-72t}. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av endringer i C_{max} og T_{max}. Linagliptin kan derfor administreres med eller uten mat.

Distribusjon
Som et resultat av vevsbinding, er gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ca. 1110 liter ved steady state etter én enkeltdose med 5 mg linagliptin intravenøst til friske personer, noe som indikerer at linagliptin distribueres til vev i stor grad. Plasmaproteinbinding av linagliptin er konsentrasjonsavhengig og avtar fra omtrent 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved ≥ 30 nmol/l, noe som reflekterer metting av bindingen til DPP-4 ved økende konsentrasjon av linagliptin. Ved høy konsentrasjon, hvor DPP-4 er fullt mettet, var 70-80 % av linagliptin bundet til andre plasmaproteiner enn DPP-4 og derav var 30-20 % ubundet i plasma.

Biotransformasjon
Etter en oral dose med 10 mg [^{14}C] linagliptin, ble ca. 5 % av radioaktiviteten utskilt i urin. Metabolisme spiller en underordnet rolle i eliminasjonen av linagliptin. Det ble påvist en hovedmetabolitt med en relativ eksponering på 13,3 % av linagliptin ved steady state. Denne var farmakologisk inaktiv, og bidrar derfor ikke til den plasma DPP-4-hemmende aktiviteten til linagliptin.

Eliminasjon
Etter administrering av en oral dose med [^{14}C] linagliptin til friske personer, ble ca. 85 % av den administrerte radioaktiviteten eliminert i feces (80 %) eller urin (5 %) innen 4 dager etter dosering. Nyreclearance ved steady state var ca. 70 ml/min.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon
En åpen studie med gjentatt dosering ble utført for å evaluere farmakokinetikken til linagliptin (5 mg dose) hos pasienter med varierende grad av kronisk nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normale friske kontrollpersoner. Studien inkluderte pasienter med nedsatt nyrefunksjon klassifisert på grunnlag av kreatininclearance som lett (50 til < 80 ml/min), moderat (30 til < 50 ml/min) og alvorlig (< 30 ml/min), så vel som pasienter med ESRD (End Stage Renal Disease) på hemodialyse. I tillegg ble pasienter med diabetes mellitus type 2 og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (< 30 ml/min) sammenlignet med pasienter med diabetes mellitus type 2 med normal nyrefunksjon. Kreatininclearance ble målt ved målinger av 24 timers kreatininclearance i urin eller estimert fra serumkreatinin ved hjelp av Cockcroft-Gault formelen. Kreatininclearance CrCl = (140 – alder) x vekt/72 x serumkreatinin (x 0,85 for kvinner) hvor alder er i år, vekt er i kg og serumkreatinin er i mg/dl. Ved steady state var linagliptineksponeringen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon sammenlignbar med den hos friske personer. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon ble det observert en moderat økning i eksponering på omtrent 1,7 ganger sammenlignet med kontrollen. Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte eksponeringen med 1,4 ganger sammenlignet med pasienter med diabetes mellitus type 2 med normal nyrefunksjon. Beregninger av steady state AUC for linagliptin hos pasienter med ESRD indikerte eksponering sammenlignbar med den hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I tillegg forventes det ikke at linagliptin skal elimineres i en terapeutisk signifikant grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse. Det er derfor ikke nødvendig med dosejustering av linagliptin hos pasienter med noen grad av nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter uten diabetes med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh klassifikasjon) var gjennomsnittlig AUC og C_{max} for linagliptin lik den hos friske tilpassede

kontroller etter administrering av flere doser på 5 mg linagliptin. Det er ikke foreslått dosejustering av linagliptin hos pasienter med diabetes og lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Kroppsmasseindeks (BMI)
Det er ikke nødvendig med dosejustering basert på BMI. Kroppsmasseindeks hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til linagliptin basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra fase I og fase II. Kliniske studier utført før markedsføringstillatelse, ble gjort på BMI opptil 40 kg/m^2.

Kjønn
Det er ikke nødvendig med dosejustering basert på kjønn. Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til linagliptin basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra fase I og fase II.

Eldre
Det kreves ingen dosejustering basert på alder opptil 80 år. Alder hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til linagliptin basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra fase I og fase II. Plasmakonsentrasjonen av linagliptin hos eldre personer (65 til 80, den eldste var 78 år) var sammenlignbar med den hos yngre personer.

Pediatrisk populasjon
Studier for å karakterisere farmakokinetikken til linagliptin hos barn er ennå ikke utført.

Rase
Det er ikke nødvendig med dosejustering basert på rase. I en sammensatt analyse av tilgjengelig farmakokinetikkdata, som inkluderte kaukasisk, latinamerikansk, afrikansk og asiatisk opprinnelse, hadde rase ingen tydelig effekt på plasmakonsentrasjon av linagliptin. I tillegg var de farmakokinetiske egenskapene til linagliptin liknende i fase I-studier med japanske, kinesiske og kaukasiske friske frivillige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Lever, nyrer og gastrointestinaltrakten er de viktigste målorganene for toksisitet hos mus og rotter ved gjentatte doser av linagliptin som er 300 ganger større enn human eksponering.
Hos rotter ble det sett effekter på reproduksjonsorganene, thyroidea og lymfatiske organer ved eksponering på mer enn 1500 ganger human eksponering. Det ble sett sterke pseudoallergiske reaksjoner hos hund ved middels doser, som sekundært førte til kardiovaskulære endringer.. Dette ble ansett som spesifikt for hund. Hos cynomolgusaper var lever, nyrer, mage, reproduksjonsorganer, thymus, milt og lymfeknuter målorganer for toksisitet ved mer enn 450 ganger human eksponering. Ved eksponering på mer enn 100 ganger human eksponering, var hovedfunnet hos disse apene irritasjon av magen.

Linagliptin og hovedmetabolitten viste ikke gentoksisk potensiale.
Karsinogenitetsstudier over 2 år med oral administrering på rotter og mus viste ingen tegn på karsinogenitet hos rotter eller hannmus. En signifikant høyere forekomst av maligne lymfomer kun hos hunnmus ved den høyeste dosen (> 200 ganger human eksponering) anses ikke som relevant for mennesker (ikke relatert til behandling, men til høyst varierende bakgrunnsforekomst). Basert på disse studiene, forventes det ikke karsinogenitet hos mennesker.

Nivået for ingen observerte skadelige effekter (”no-observed-adverse-effect-level”, NOAEL) på fertilitet, tidlig embryoutvikling og teratogenisitet hos rotte ble satt til > 900 ganger human eksponering. NOAEL for maternal-, embryoføtal- og avkomtoksisitet hos rotter var 49 ganger human eksponering. Det ble ikke observert teratogene effekter hos kaniner ved > 1000 ganger human eksponering. En NOAEL på 78 ganger human eksponering ble utledet fra embryoføtal toksisitet hos kanin, og for maternal toksisitet var NOAEL 2,1 ganger human eksponering. Det vurderes derfor som usannsynlig at linagliptin påvirker reproduksjonen ved terapeutiske doser hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne
Mannitol
Stivelse (mais), pregelatinisert
Maisstivelse
Kopovidon
Magnesiumstearat

Filmdrasjering
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Talkum
Makrogol (6000)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Perforerte aluminium/aluminium endoseblistere i esker som inneholder 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 og 120 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/707/001 (10 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/002 (14 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/003 (28 x 1 tabletter)

EU/1/11/707/004 (30 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/005 (56 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/006 (60 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/007 (84 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/008 (90 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/009 (98 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/010 (100 x 1 tabletter)
EU/1/11/707/011 (120 x 1 tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. august 2011
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trajenta 5 mg filmdrasjerte tabletter
linagliptin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 5 mg linagliptin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter
56 x 1 filmdrasjerte tabletter
60 x 1 filmdrasjerte tabletter
84 x 1 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjerte tabletter
98 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter
120 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/707/001 10 x 1 tabletter
EU/1/11/707/002 14 x 1 tabletter
EU/1/11/707/003 28 x 1 tabletter
EU/1/11/707/004 30 x 1 tabletter
EU/1/11/707/005 56 x 1 tabletter
EU/1/11/707/006 60 x 1 tabletter
EU/1/11/707/007 84 x 1 tabletter
EU/1/11/707/008 90 x 1 tabletter
EU/1/11/707/009 98 x 1 tabletter
EU/1/11/707/010 100 x 1 tabletter
EU/1/11/707/011 120 x 1 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Trajenta 5 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)

BLISTER (PERFORERT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Trajenta 5 mg tabletter
linagliptin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Trajenta 5 mg filmdrasjerte tabletter
linagliptin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:
1. Hva Trajenta er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Trajenta
3. Hvordan du bruker Trajenta
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Trajenta
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Trajenta er og hva det brukes mot

Trajenta inneholder virkestoffet linagliptin som tilhører en gruppe legemidler som kalles ”orale antidiabetika”. Orale antidiabetika brukes til å behandle høyt blodsukker. De virker ved at de hjelper kroppen med å redusere nivået av sukker i blodet ditt.

Trajenta brukes ved diabetes type 2 hos voksne hvis sykdommen ikke kan kontrolleres tilfredsstillende med ett oralt antidiabetikum (metformin eller sulfonylureapreparater) eller diett og aktivitet alene. Trajenta kan brukes sammen med andre antidiabetika (insulin, metformin eller sulfonylureapreparater f.eks. glimepirid, glipizid).

Det er viktig at du fortsetter å følge rådene du har fått om diett og aktivitet fra legen eller sykepleieren.

2. Hva du må vite før du bruker Trajenta

Bruk ikke Trajenta
- dersom du er allergisk overfor linagliptin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler
Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Trajenta:
- dersom du har diabetes type 1 (kroppen din produserer ikke insulin) eller diabetisk ketoacidose (en komplikasjon av diabetes med høyt blodsukker, raskt vekttap, kvalme og oppkast). Trajenta bør ikke brukes til å behandle disse tilstandene
- dersom du bruker antidiabetisk legemiddel av typen sulfonylurea (f.eks. glimepirid, glipizid), kan legen din ønske å redusere dosen av sulfonylurea når du tar det sammen med Trajenta for å unngå at blodsukkeret ditt blir for lavt.
- dersom du har hatt allergiske reaksjoner overfor andre legemidler som du tar for å kontrollere mengden av sukker i blodet ditt
- dersom du har eller har hatt en sykdom i bukspyttkjertelen

Kontakt legen din hvis du får symptomer på akutt bukspyttkjertelbetennelse, som vedvarende, sterke magesmerter.

Diabetiske hudforandringer er en vanlig komplikasjon av diabetes. Du rådes til å følge de anbefalingene du får fra lege og sykepleier om stell av hud og føtter.

Barn og ungdom
Trajenta er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

Eldre
Erfaring hos pasienter eldre enn 80 år er begrenset. Disse pasientene må derfor behandles med forsiktighet.

Andre legemidler og Trajenta
Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Det er særlig viktig at du informerer legen din dersom du bruker legemidler som inneholder noen av de følgende virkestoffene:
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Disse kan brukes for å kontrollere anfall eller kronisk smerte.
- rifampicin. Dette er et antibiotikum som brukes ved behandling av infeksjoner som tuberkulose.

Graviditet og amming
Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Det er ikke kjent om Trajenta er skadelig for det ufødte barnet. Det er derfor tilrådelig å unngå å bruke Trajenta dersom du er gravid.

Det er ikke kjent om Trajenta går over i morsmelk hos menneske. Legen din vil bestemme om du skal slutte å amme eller avslutte/avstå fra behandling med Trajenta.

Kjøring og bruk av maskiner
Trajenta har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Bruk av Trajenta i kombinasjon med andre legemidler som kalles sulfonylureapreparater og/eller insulin, kan forårsake for lavt blodsukker (hypoglykemi) som kan påvirke evnen til å kjøre bil, bruke maskiner eller utføre risikofylt arbeid. Imidlertid kan det anbefales hyppigere blodsukkerkontroll for å redusere risikoen for hypoglykemi mest mulig, spesielt når Trajenta kombineres med sulfonylurea og/eller insulin.

3. Hvordan du bruker Trajenta

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen med Trajenta er én 5 mg tablett én gang daglig.

Du kan ta Trajenta med eller uten mat.

Legen kan forskrive Trajenta sammen med et annet oralt antidiabetikum. Husk å ta alle legemidlene som anbefalt av legen for å oppnå best resultat for din helse.

Dersom du tar for mye av Trajenta
Dersom du har tatt mer Trajenta enn du skal, ta umiddelbart kontakt med lege.

Dersom du har glemt å ta Trajenta

- Dersom du har glemt å ta en dose Trajenta, ta den så snart du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose, hopp over den glemte dosen.
- Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta aldri to doser på samme dag.

Dersom du avbryter behandling med Trajenta

Rådfør deg med lege før du avbryter behandlingen med Trajenta. Blodsukkeret ditt kan øke når du slutter å ta Trajenta.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen symptomer krever medisinsk tilsyn umiddelbart

Du bør slutte å ta Trajenta og oppsøke lege umiddelbart dersom du merker følgende symptomer på lavt blodsukker: skjelving, svetting, angst, uklart syn, skjelvende lepper, blekhet, humørforandringer eller forvirring (hypoglykemi). Hypoglykemi (frekvens: svært vanlig, kan påvirke flere enn 1 av 10 personer) er en kjent bivirkning når Trajenta tas sammen med metformin og sulfonylurea.

Noen pasienter har opplevd allergiske reaksjoner (hypersensitivitet; frekvens ikke kjent når Trajenta tas alene, frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) som kan være alvorlige, inkludert pipende pust og kortpustethet (bronkial hyperreaktivitet; frekvens ikke kjent når Trajenta tas alene). Noen pasienter har opplevd utslett (frekvens mindre vanlig), elveblest (urtikaria; frekvens sjelden) og hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg som kan forårsake problemer med å puste eller svelge (angioødem; frekvens sjelden). Dersom du opplever noen av sykdomstegnene beskrevet over, skal du slutte å ta Trajenta og kontakte lege umiddelbart. Legen kan forskrive et legemiddel som behandler den allergiske reaksjonen din og et annet legemiddel mot diabetes.

Noen pasienter har opplevd betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt, frekvens ikke kjent når Trajenta tas alene).

STOPP behandlingen med Trajenta og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- Sterke og vedvarende smerter i magen (mageregionen) som kan nå ut i ryggen din, samt kvalme og oppkast, da dette kan være tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

Noen pasienter har hatt følgende bivirkninger mens de har brukt Trajenta alene:

- Mindre vanlige (kan påvirke inntil 1 av 100 personer): betennelse i nese eller hals (nasofaryngitt), hoste, økte nivåer av amylase i blodet
- Ikke kjent: allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)

Noen pasienter har hatt følgende bivirkninger mens de har brukt Trajenta og metformin:

- Mindre vanlige: betennelse i nese eller hals (nasofaryngitt), hoste, økte nivåer av amylase i blodet
- Sjeldne: allergiske reaksjoner (hypersensitivitet)

Noen pasienter har hatt følgende bivirkninger mens de har brukt Trajenta og insulin:

- Mindre vanlige: betennelse i nese eller hals (nasofaryngitt), hoste, pankreatitt, forstoppelse
- Ikke kjent: allergiske reaksjoner (hypersensitivitet), økte nivåer av amylase i blodet

Noen pasienter har hatt følgende bivirkninger mens de har brukt Trajenta, metformin og et sulfonylureapreparat:

- Ikke kjent: betennelse i nese eller hals (nasofaryngitt), allergiske reaksjoner (hypersensitivitet), hoste, økte nivåer av amylase i blodet

Andre bivirkninger av Trajenta inkluderer:
- Ikke kjent: blemmedannelse i huden (bulløs pemfigoid)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Trajenta

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisteret og esken etter ”EXP” eller ”Utløpsdato”. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis pakningen er skadet eller har synlige tegn på forringelse.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Trajenta
- Virkestoff er linagliptin
  Hver filmdrasjerte tablett (tablett) inneholder 5 mg linagliptin

- Andre innholdsstoffer er
  Tablettkjerne: Mannitol, pregelatinisert stivelse (mais), maisstivelse, kopovidon, magnesiumstearat
  Filmdrasjering: Hypromellose, titandioksid (E171), talkum, makrogol (6000), rødt jernoksid (E172)

Hvordan Trajenta ser ut og innholdet i pakningen
- Trajenta 5 mg tabletter er 8 mm i diameter, runde, svakt røde filmdrasjerte tabletter med ”D5” trykket på én side og Boehringer Ingelheim logoen på den andre.

- Trajenta er tilgjengelig i perforerte aluminium/aluminium endoseblistere. Pakningsstørrelsene er på 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 og 120 x 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Tilvirker
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България
Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ - клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika
Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark
Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Lilly Deutschland GmbH
Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 60 80 940

Ελλάδα
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España
Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Lilly S.A.
Tel: +34 91 663 50 00

France
Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Lilly France SAS
Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska
Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Lietuva
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473 922

Luxembourg/Luxemburg
SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel.: +36 1 299 8900

Malta
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland
Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge
Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska
Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal
Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 412 66 00

România
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland
Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39 055 42571

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenija
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika
Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland
Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom
Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu