

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trajenta 5 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg linagliptin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet (tablet).

Rund, lyserød, filmoverttrukket tablet på 8 mm præget med "D5" på den ene side og Boehringer Ingelheim logo på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Trajenta er indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus som tillæg til diæt og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol som:

monoterapi

- når metformin ikke er hensigtsmæssig på grund af intolerans eller kontraindiceret på grund af nedsat nyrefunktion

kombinationsterapi

- i kombination med andre antidiabetika, herunder insulin, når disse ikke giver tilstrækkelig glykæmisk kontrol (se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for de tilgængelige oplysninger om forskellige kombinationer).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dosis af linagliptin er 5 mg én gang dagligt. Når linagliptin anvendes i tillæg til metformin, bør dosis af metformin opretholdes, og linagliptin administreres samtidigt.

Når linagliptin anvendes i kombination med et sulfonylurinstof eller med insulin, kan en lavere dosis sulfonylurinstof eller insulin overvejes for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering af linagliptin er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Nedsat leverfunktion

Farmakokinetiske studier tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion, men der mangler klinisk erfaring hos sådanne patienter.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder.

Pædiatrisk population

Virkningen hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år blev ikke klarlagt i et klinisk studie (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Af denne årsag anbefales behandling med linagliptin ikke til børn og unge. Linagliptin er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter i alderen under 10 år.

Administration

Tabletterne kan tages med eller uden mad på et vilkårligt tidspunkt af dagen. En glemt dosis bør tages, så snart patienten bliver opmærksom på dette. Der må ikke tages en dobbeltdosis på samme dag.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Linagliptin bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Hypoglykæmi

Linagliptin alene har sammenlignelig forekomst af hypoglykæmi som placebo.

I kliniske studier, hvor linagliptin blev givet som en del af en kombinationsbehandling med lægemidler, der ikke er kendt for at medføre hypoglykæmi (metformin), var den rapporterede hyppighed af hypoglykæmi for linagliptin, sammenlignelig med hyppigheden for de patienter, der fik placebo.

Når linagliptin blev givet i tillæg til et sulfonylurinstof (med metformin som baggrundsbehandling), var forekomsten af hypoglykæmi hyppigere sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8).

Sulfonylurinstoffer og insulin er kendt for at forårsage hypoglykæmi. Derfor bør der udvises forsigtighed, når linagliptin bruges i kombination med et sulfonylurinstof og/eller insulin. Dosisreduktion af sulfonylurinstof eller insulin kan overvejes (se pkt. 4.2).

Akut pankreatitis

Brugen af DPP-4-hæmmere er forbundet med risiko for udvikling af akut pankreatitis. Der er blevet observeret akut pankreatitis hos patienter, der tog linagliptin. I et studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA) med en median observationsperiode på 2,2 år, blev der rapporteret adjudikeret akut pankreatitis hos 0,3 % af patienterne i behandling med linagliptin, og hos 0,1 % af patienterne, der fik placebo. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal Trajenta seponeres; hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med Trajenta ikke påbegyndes igen. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft pankreatitis.

Bulløs pemfigoid

Der er blevet observeret bulløs pemfigoid hos patienter, der tog linagliptin. I CARMELINA-studiet blev bulløs pemfigoid rapporteret hos 0,2 % af patienterne i behandling med linagliptin, og ikke hos nogen af de patienter, der fik placebo. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Trajenta seponeres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

In vitro-vurdering af interaktioner

Linagliptin er en svag kompetitiv hæmmer og en svag til moderat mekanisme-baseret hæmmer af CYP-isozymeret CYP3A4, men hæmmer ikke andre CYP-isozymer. Linagliptin inducerer ikke CYP-isozymer.

Linagliptin er substrat for P-glykoprotein og hæmmer P-glykoproteinmedieret transport af digoxin med lav potens. På baggrund af disse resultater og *in vivo*-studier af interaktioner anses det for usandsynligt, at linagliptin interagerer med andre P-gp-substrater.

In vivo-vurdering af interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på linagliptin

De kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på, at risikoen for klinisk relevante interaktioner ved administration sammen med andre lægemidler er lav.

Rifampicin: Gentagen samtidig administration af 5 mg linagliptin og rifampicin, en potent induktor af P-glykoprotein og CYP3A4, resulterede i en reduktion af *steady state* AUC og $C_{\max}$ for linagliptin på henholdsvis 39,6 % og 43,8 % og en ca. 30 % lavere DPP-4-hæmning ved minimum. Derfor opnås muligvis ikke en fuld virkning af linagliptin i kombination med potente P-gp-induktorer, især ikke ved langvarig behandling. Samtidig administration af andre potente P-glykoprotein- og CYP3A4-induktorer, såsom carbamazepin, phenobarbital og phenytoin, er ikke undersøgt.

Ritonavir: Samtidig administration af en enkelt oral dosis af 5 mg linagliptin og gentagne orale doser af 200 mg ritonavir, en potent hæmmer af P-glykoprotein og CYP3A4, gav en stigning i linagliptins AUC og $C_{\max}$ på henholdsvis ca. to og tre gange. De ubundne koncentrationer, der normalt er mindre end 1 % ved den terapeutiske dosis for linagliptin, blev forøget 4–5 gange efter samtidig administration med ritonavir. Simulationer af *steady state*-plasmakoncentrationer for linagliptin, med og uden samtidig administration af ritonavir, tydede på, at øget eksponering ikke er forbundet med øget akkumulering. Ændringerne i linagliptins farmakokinetik blev ikke betragtet som klinisk relevante. Der forventes derfor ikke klinisk relevante interaktioner med andre P-glykoprotein/CYP3A4-hæmmere.

Metformin: Samtidig, gentagen administration af 850 mg metformin tre gange dagligt og 10 mg linagliptin én gang dagligt gav ikke klinisk relevante ændringer i linagliptins farmakokinetik hos raske frivillige.

Sulfonylurinstoffer: Farmakokinetikken for 5 mg linagliptin ved *steady state* blev ikke påvirket af samtidig administration af en enkelt dosis af 1,75 mg glibenclamid (glyburid).

Linagliptins indvirkning på andre lægemidler

I kliniske studier, som beskrevet nedenfor, havde linagliptin ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken af metformin, glyburid, simvastatin, warfarin, digoxin eller orale kontraktiva. Dette giver *in vivo*-evidens for lav tilbøjelighed til lægemiddelinteraktioner med substrater af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein og organisk kationtransporter (OCT).

Metformin: Samtidig administration af gentagne daglige doser af 10 mg linagliptin sammen med 850 mg metformin, et OCT-substrat, havde ingen relevant indvirkning på metformins farmakokinetik hos raske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en hæmmer af OCT-medieret transport.

Sulfonylurinstoffer: Samtidig administration af gentagne orale doser af 5 mg linagliptin og en enkelt oral dosis af 1,75 mg glibenclamid (glyburid) resulterede i en klinisk irrelevant reduktion på 14 % af både AUC og $C_{\max}$ for glibenclamid. Da glibenclamid primært metaboliseres af CYP2C9, understøtter disse data, at linagliptin ikke er en CYP2C9-hæmmer. Der forventes ikke klinisk relevante interaktioner med andre sulfonylurinstoffer (f.eks. glipizid, tolbutamid og glimepirid), der som glibenclamid primært elimineres af CYP2C9.

Digoxin: Samtidig administration af gentagne daglige doser af 5 mg linagliptin sammen med gentagne doser af 0,25 mg digoxin havde ingen indvirkning på digoxins farmakokinetik hos raske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en *in vivo*-hæmmer af P-glykoproteinmedieret transport.

Warfarin: Gentagne daglige doser af 5 mg linagliptin ændrede ikke farmakokinetikken for S(-)- eller R(+)-warfarin, et CYP2C9-substrat, administreret som en enkelt dosis.

Simvastatin: Gentagne daglige doser af linagliptin havde hos raske frivillige en minimal indvirkning på *steady state*-farmakokinetikken for simvastatin, et sensitivt CYP3A4-substrat. Efter samtidig administration af en supratherapeutisk dosis af 10 mg linagliptin sammen med 40 mg simvastatin dagligt i 6 dage, var simvastatins plasma-AUC øget med 34 % og plasma- $C_{\max}$ var øget med 10 %.

Orale kontraktiva: Samtidig administration af 5 mg linagliptin ændrede ikke *steady state*-farmakokinetikken for levonorgestrel eller ethinylestradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke gennemført studier af linagliptins virkning på human fertilitet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår fertiliteten (se pkt. 5.3).

Graviditet

Anvendelse af linagliptin er ikke blevet undersøgt til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør linagliptin undgås under graviditeten.

Amning

De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg viser, at linagliptin/metabolitter udskilles i mælk. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med linagliptin skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Linagliptin påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør imidlertid advares om risikoen for hypoglykæmi, især ved kombination med sulfonylurinstof og/eller insulin.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I en puljet analyse af de placebokontrollerede studier var den overordnede forekomst af bivirkninger hos patienter, der fik placebo, sammenlignelig med den set med linagliptin 5 mg (63,4 % mod 59,1 %).

Andelen af patienter, der seponerede behandlingen som følge af bivirkninger, var højere i placebogruppen end i gruppen, der fik linagliptin 5 mg (4,3 % mod 3,4 %).

Den hyppigst rapporterede bivirkning observeret under trestof-kombinationsbehandlingen linagliptin plus metformin plus sulfonylurinstof var hypoglykæmi med 14,8 % mod 7,6 % for placebo.

I de placebokontrollerede studier forekom bivirkningen hypoglykæmi hos 4,9 % af patienterne i behandling med linagliptin. Af disse blev 4,0 % klassificeret som lette, 0,9 % som moderate og 0,1 % som svære i intensitet. Pankreatitis blev rapporteret hyppigere hos patienter randomiseret til linagliptin (7 hændelser hos 6.580 linagliptin-behandlede patienter mod 2 hændelser hos 4.383 placebo-behandlede).

Tabel over bivirkninger

Forekomsten af bivirkninger (f.eks. hypoglykæmi) er afhængig af baggrundsbehandlingen, og bivirkninger er derfor analyseret for de enkelte behandlingsregimer (monoterapi, tillægsbehandling til metformin, til metformin plus sulfonylurinstof og til insulin).

I de placebokontrollerede studier blev linagliptin givet som:

- monoterapi med kort varighed på op til 4 uger
- monoterapi i ≥ 12 ugers varighed
- tillægsbehandling til metformin
- tillægsbehandling til metformin + sulfonylurinstof
- tillægsbehandling til metformin og empagliflozin

- tillægsbehandling til insulin, med eller uden metformin

Bivirkninger i tabellen nedenfor er klassificeret efter systemorganklasser og foretrukken term i henhold til MedDRA, og indberettet for patienter i dobbeltblindede studier behandlet med 5 mg linagliptin som monoterapi eller som tillægsbehandling (se tabel 1).

Bivirkningerne er opdelt efter absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Bivirkninger indberettet for patienter, der fik linagliptin 5 mg dagligt som monoterapi eller som tillægsbehandling i kliniske studier og fra erfaring efter markedsføring.

Systemorganklasse Bivirkning	Hyppighed af bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	
Nasofaryngitis	ikke almindelig
Immunsystemet	
Overfølsomhed (f.eks. bronkial hyperreaktivitet)	ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	
Hypoglykæmi ¹	meget almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Hoste	ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	
Pankreatitis	sjælden [#]
Forstoppelse ²	ikke almindelig
Hud og subkutane væv	
Angioødem*	sjælden
Urticaria*	sjælden
Udslæt*	ikke almindelig
Bulløs pemfigoid	sjælden [#]
Undersøgelser	
Forhøjet amylase	ikke almindelig
Forhøjet lipase**	almindelig

* Baseret på erfaring efter markedsføring

** Baseret på lipase-stigninger på $> 3 \times$ den øvre normalgrænse set i kliniske studier

[#] Baseret på *Linagliptin studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)*, se også nedenfor

¹ Bivirkning observeret i kombination med metformin plus sulfonylurinstof

² Bivirkning observeret i kombination med insulin

Linagliptin studie for kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)

CARMELINA-studiet evaluerede den kardiovaskulære og renale sikkerhed af linagliptin vs. placebo hos patienter med type 2-diabetes, og med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese med fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom (se pkt. 5.1). Studiet omfattede 3.494 patienter, der blev behandlet med linagliptin (5 mg), og 3.485 patienter, der fik placebo. Begge behandlinger blev tilføjet til standardbehandling rettet mod regionale standarder for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Den samlede forekomst af uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der fik linagliptin, svarede til forekomsten hos patienter, der fik placebo. Sikkerhedsdata fra dette studie var i overensstemmelse med den tidligere kendte sikkerhedsprofil ved linagliptin.

I den behandlede population blev der rapporteret svære hypoglykæmiske hændelser (der krævede hjælp) hos 3,0 % af patienterne, der fik linagliptin, og hos 3,1 %, der fik placebo. Blandt patienterne, som brugte sulfonylurinstof ved *baseline*, var forekomsten af svær hypoglykæmi 2,0 % hos patienter, der blev behandlet med linagliptin, og 1,7 % hos patienter, der fik placebo. Blandt patienterne, som brugte insulin ved *baseline*, var forekomsten af svær hypoglykæmi 4,4 % hos patienter, der blev

behandlet med linagliptin, og 4,9 % hos patienter, der fik placebo.

I den samlede studieobserveringsperiode blev der rapporteret adjudikeret akut pankreatitis hos 0,3 % af patienterne i behandling med linagliptin, og hos 0,1 % af patienterne, der fik placebo.

I CARMELINA-studiet blev bulløs pemfigoid rapporteret hos 0,2 % af patienterne i behandling med linagliptin, og ikke hos nogen af de patienter, der fik placebo.

Pædiatrisk population

I kliniske studier med pædiatriske patienter med type 2-diabetes mellitus i alderen 10 til 17 år var sikkerhedsprofilen for linagliptin overordnet tilsvarende den, der blev observeret hos den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

I kontrollerede kliniske studier hos raske frivillige var enkeltdoser på op til 600 mg linagliptin (svarende til 120 gange den anbefalede dosis) generelt veltolererede. Der er ingen erfaring med doser over 600 mg hos mennesker.

Behandling

I tilfælde af en overdosis er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende foranstaltninger såsom at fjerne ikke-absorberet lægemiddel fra mave-tarm-kanalen, udføre klinisk monitorering og om nødvendigt igangsætte kliniske foranstaltninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4)-hæmmere, ATC-kode: A10BH05

Virkningsmekanisme

Linagliptin hæmmer enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4, EC 3.4.14.5), et enzym, der er involveret i inaktiveringen af inkretinhormonerne GLP-1 og GIP (glucagon-lignende peptid-1, glucoseafhængigt insulintrypt polypeptid). Disse hormoner nedbrydes hurtigt af enzymet DPP-4. Begge inkretinhormoner er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostasen. Inkretiner secernerer i et lavt basisniveau i løbet af dagen, og niveauerne stiger umiddelbart efter et måltid. GLP-1 og GIP øger øge biosyntesen af insulin og secernering fra bugspytkirtlens betaceller, når blodglucoseniveauet er normalt og forhøjet. Desuden sænker GLP-1 også glucagonsecerneringen fra bugspytkirtlens alfaceller, hvilket medfører, at leverens glucoseproduktion reduceres. Linagliptin binder reversibelt og meget effektivt til DPP-4. Dette medfører, at det øgede niveau af aktive inkretinhormoner opretholdes og forlænges. Afhængigt af glucoseniveauet øger linagliptin secerneringen af insulin og sænker glucagonsecerneringen, hvilket medfører en samlet forbedring i glucosehomøostasen. Linagliptin binder *in vitro* selektivt til DPP-4 og udviser en > 10.000 gange større selektivitet for dette enzym end for DPP-8 eller DPP-9.

Klinisk virkning og sikkerhed

Med henblik på at evaluere virkning og sikkerhed er der gennemført 8 randomiserede, kontrollerede fase III-studier med 5.239 type 2-diabetespatienter, hvoraf 3.319 blev behandlet med linagliptin. I disse studier var 929 patienter i alderen 65 år og derover i behandling med linagliptin. Desuden blev

1.238 patienter med let nedsat nyrefunktion og 143 patienter med moderat nedsat nyrefunktion behandlet med linagliptin. Linagliptin givet én gang dagligt medførte klinisk signifikante forbedringer i glykæmisk kontrol uden klinisk relevant ændring af kropsvægten. Reduktionen i glykosyleret hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) var sammenlignelig på tværs af forskellige undergrupper, herunder køn, alder, nedsat nyrefunktion og body mass index (BMI). Højere *baseline*-HbA_{1c} var forbundet med en større reduktion i HbA_{1c}. Der var en signifikant forskel i reduktionen i HbA_{1c} mellem asiatiske patienter (0,8 %) og hvide patienter (0,5 %) i de puljede studier.

Linagliptin som monoterapi til patienter, hvor metforminbehandling er uegnet

I et 24-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin, som monoterapi, undersøgt. Behandling med linagliptin 5 mg én gang dagligt medførte en signifikant forbedring i HbA_{1c} (ændring på -0,69 % sammenlignet med placebo) hos patienter med et *baseline*-HbA_{1c} på ca. 8 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) og 2-timers postprandial glucose (PPG) sammenlignet med placebo. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten for placebo.

I et 18-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin som monoterapi desuden undersøgt hos patienter, som ikke var egnede til behandling med metformin på grund af intolerans eller kontraindikation på grund af nedsat nyrefunktion. Linagliptin medførte signifikant forbedring i HbA_{1c}, (ændring på -0,57 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA_{1c} på 8,09 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikante forbedringer i faste-plasma-glucose (FPG) sammenlignet med placebo. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten for placebo.

Linagliptin som tillæg til metforminbehandling

I et 24-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin i kombination med metformin undersøgt. Linagliptin medførte signifikant forbedring i HbA_{1c}, (ændring på -0,64 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA_{1c} på 8 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) og 2-timers postprandial glucose (PPG) sammenlignet med placebo. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten for placebo.

Linagliptin som tillæg til en kombinationsbehandling med metformin og et sulfonylurinstof

I et 24-ugers placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin 5 mg undersøgt hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt behandlet med en kombination af metformin og et sulfonylurinstof. Linagliptin medførte signifikante forbedringer i HbA_{1c}, (ændring på -0,62 % vs. placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA_{1c} på 8,14 %. Linagliptin viste desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) og 2-timers postprandial glucose (PPG) sammenlignet med placebo.

Linagliptin som tillæg til en kombinationsbehandling med metformin plus empagliflozin

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt reguleret med metformin og empagliflozin (10 mg (n = 247) eller 25 mg (n = 217)), medførte 24 ugers tillægsbehandling med linagliptin 5 mg, justerede gennemsnitlige fald i HbA_{1c} i forhold til *baseline* på hhv. -0,53 % (signifikant forskel ift. tillægs-placebo -0,32 % (95 % CI: -0,52; -0,13)) og -0,58 % (signifikant forskel ift. tillægs-placebo -0,47 % (95 % CI: -0,66; -0,28)). En statistisk signifikant større andel af patienter med *baseline*-HbA_{1c} ≥ 7,0 % og behandlet med linagliptin 5 mg opnåede målsat HbA_{1c} < 7 % sammenholdt med placebo.

Linagliptin som tillæg til insulinbehandling

I et 24-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin 5 mg i tillægt til insulin alene eller i kombination med metformin og/eller pioglitazon, undersøgt. Linagliptin medførte signifikant forbedring i HbA_{1c}, (ændring på -0,65 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt HbA_{1c} ved *baseline* på 8,3 %. Linagliptin medførte desuden signifikant forbedring i faste-plasma-glucose (FPG), og en større andel af patienterne nåede det terapeutiske mål på HbA_{1c} < 7,0 % sammenlignet med placebo. Dette blev opnået med en stabil insulindosis (40,1 IE). Der var ingen signifikant forskel i kropsvægt mellem grupperne. Der var ingen betydelige ændringer i

plasma-lipidniveauer. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten for placebo (22,2 % linagliptin; 21,2 % placebo).

24 måneders data for linagliptin som tillæg til metformin, sammenlignet med glimepirid

I et studie hvor virkning og sikkerhed blev sammenlignet ved tillæg af enten linagliptin 5 mg og eller glimepirid (gennemsnitlig dosis 3 mg) hos patienter uden tilstrækkelig glykæmisk kontrol i metformin monoterapi, var de gennemsnitlige reduktioner i HbA_{1c} -0,16 % med linagliptin (gennemsnitlig *baseline* HbA_{1c} på 7,69 %) og -0,36 % med glimepirid (gennemsnitlig *baseline* HbA_{1c} på 7,69 %) med en gennemsnitlig behandlingsforskel på 0,20 % (97,5 % CI: 0,09; 0,299). Forekomsten af hypoglykæmi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lavere end i glimepiridgruppen (36,1 %). Patienter behandlet med linagliptin havde en signifikant gennemsnitlig reduktion i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtstigning hos patienter, der fik glimepirid (-1,39 vs. +1,29 kg).

Linagliptin som tillægsbehandling til patienter med svært nedsat nyrefunktion, 12 ugers placebokontrollerede data (med stabil baggrundsbehandling) og 40 ugers placebokontrolleret forlængelse (justerbar baggrundsbehandling)

I et dobbeltblindet 12-ugers placebokontrolleret studie blev linagliptins virkning og sikkerhed undersøgt hos type 2-diabetespatienter med svært nedsat nyrefunktion, hvis samtidige baggrundsbehandling forblev stabil. De fleste patienter (80,5 %) fik insulin som baggrundsbehandling enten alene eller i kombination med orale antidiabetika såsom sulfonylurinstof, glinid eller pioglitazon. I en yderligere opfølgingsperiode på 40 uger var dosisjustering af den antidiabetiske baggrundsbehandling tilladt.

Linagliptin medførte signifikant forbedring i HbA_{1c} (-0,59 % ændring sammenlignet med placebo efter 12 uger) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA_{1c} på 8,2 %. Den observerede forskel i HbA_{1c} i forhold til placebo var -0,72 % efter 52 uger.

Der var ingen signifikant forskel i kropsvægt mellem grupperne. Forekomsten af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin var højere end for placebo på grund af en øget forekomst af asymptomatiske hypoglykæmiske hændelser. Der var ingen forskel mellem grupperne i svære hypoglykæmiske tilfælde.

Linagliptin som tillægsbehandling hos ældre (≥ 70 år) med type 2-diabetes

I et dobbeltblindet 24-ugers studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin 5 mg evalueret hos ældre (≥ 70 år) med type 2-diabetes. Patienterne fik metformin og/eller sulfonylurinstof og/eller insulin som baggrundsbehandling. Dosis af den antidiabetiske baggrundsbehandling blev holdt stabil gennem de første 12 uger, hvorefter dosisjustering var tilladt. Linagliptin medførte signifikant forbedring i HbA_{1c}, (ændring på -0,64 % sammenlignet med placebo efter 24 uger) i forhold til et gennemsnitligt HbA_{1c} ved *baseline* på 7,8 %. Linagliptin viste desuden signifikant forbedring i faste-plasma-glucose (FPG) sammenlignet med placebo. Der var ingen signifikant forskel i kropsvægt mellem grupperne.

Linagliptin studie for kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)

CARMELINA var et randomiseret studie hos 6.979 patienter med type 2-diabetes med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese af fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom, som blev behandlet med linagliptin 5 mg (3.494) eller placebo (3.485), tilføjet til deres standardbehandling rettet mod regionale standarder for HbA_{1c}, kardiovaskulære risikofaktorer og nyresygdom.

Studiepopulationen omfattede 1.211 (17,4 %) patienter ≥ 75 år, og 4.348 (62,3 %) patienter med nedsat nyrefunktion. Ca. 19 % af populationen havde eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m², 28 % af populationen havde eGFR ≥ 30 til < 45 ml/min/1,73 m², og 15 % havde eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Den gennemsnitlige HbA_{1c} ved *baseline* var 8,0 %.

Studiet blev designet til at vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunkt, som var en sammensætning af den første forekomst af kardiovaskulær død eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødelig apopleksi (3P-MACE). Det renale sammensatte endepunkt blev defineret som nyredød eller vedvarende nyresygdom i slutstadiet eller en vedvarende reduktion på 40 % eller mere i eGFR.

Efter en median opfølgning på 2,2 år øgede linagliptin, når det blev tilføjet til standardbehandling, ikke risikoen for større uønskede kardiovaskulære hændelser eller renale endepunkts-hændelser. Der var ingen øget risiko for indlæggelse for hjertesvigt, hvilket var et ekstra adjudikeret endepunkt, som blev observeret, sammenlignet med standardbehandling uden linagliptin hos patienter med type 2-diabetes (se tabel 2).

Tabel 2 Kardiovaskulære og renale endepunkter pr. behandlingsgruppe i CARMELINA-studiet

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Hazard Ratio (95 % CI)
	Antal personer (%)	Forekomst pr. 1.000 PY*	Antal personer (%)	Forekomst pr. 1.000 PY*	
Antal patienter	3.494		3.485		
Primært sammensat kardiovaskulært endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt MI, ikke-dødelig apopleksi)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundært sammensat renalt endepunkt (nyredød, ESRD, 40 % vedvarende reduktion i eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalitet uanset årsag	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Kardiovaskulær død	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Indlæggelse for hjertesvigt	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY = patientår

** Test for non-inferioritet for at vise, at den øvre grænse af det 95 % CI for *hazard* ratio er under 1,3

I analyser for progression af albuminuri (ændring fra normoalbuminuri til mikro- eller makroalbuminuri eller fra mikroalbuminuri til makroalbuminuri) var den estimerede *hazard* ratio 0,86 (95 % CI: 0,78; 0,95) for linagliptin vs. placebo.

Linagliptin studie for kardiovaskulær sikkerhed (CAROLINA)

CAROLINA var et randomiseret studie hos 6.033 patienter med tidlig type 2-diabetes med en øget kardiovaskulær risiko eller fastlagte komplikationer, som blev behandlet med linagliptin 5 mg (3.023) eller glimepirid 1-4 mg (3.010), tilføjet til deres standardbehandling (herunder baggrundsbehandling med metformin hos 83 % af patienter) rettet mod regionale standarder for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Gennemsnitsalderen for studiepopulationen var 64 år og omfattede 2.030 (34 %) patienter ≥ 70 år. Studiepopulationen omfattede 2.089 (35 %) patienter med kardiovaskulær sygdom og 1.130 (19 %) patienter med nedsat nyrefunktion med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline*. Den gennemsnitlige HbA_{1c} ved *baseline* var 7,15 %.

Studiet blev designet til at vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunkt, som var en sammensætning af den første forekomst af kardiovaskulær død eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødelig apopleksi (3P-MACE).

Efter en median opfølgning på 6,25 år øgede linagliptin ikke risikoen for større kardiovaskulære hændelser (se tabel 3), sammenlignet med glimepirid. Resultaterne var konsistente for patienter behandlet med eller uden metformin.

Tabel 3 Større kardiovaskulære bivirkninger (MACE) og død pr. behandlingsgruppe i CAROLINA-studiet

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Hazard Ratio (95 % CI)
	Antal personer (%)	Forekomst pr. 1.000 PY*	Antal personer (%)	Forekomst pr. 1.000 PY*	
Antal patienter	3.023		3.010		
Primært sammensat kardiovaskulært (kardiovaskulær død, ikke dødeligt MI, ikke-dødelig apopleksi)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet uanset årsag	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulær død	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Indlæggelse for hjertesvigt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY = patientår

** Test for non-inferioritet for at vise, at den øvre grænse af det 95 % CI for hazard ratio er under 1,3

I hele behandlingsperioden (mediantid i behandling 5,9 år) var hyppigheden af patienter med moderat eller svær hypoglykæmi 6,5 % for linagliptin versus 30,9 % for glimepirid. Der opstod svær hypoglykæmi hos 0,3 % af patienter på linagliptin versus 2,2 % på glimepirid.

Pædiatrisk population

Den kliniske virkning og sikkerhed for empagliflozin 10 mg med potentiel dosisforøgelse til 25 mg eller linagliptin 5 mg én gang dagligt er blevet undersøgt hos børn og unge i alderen fra 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret parallelgruppestudie (DINAMO) i løbet af 26 uger med en dobbeltblindet forlængelsesperiode for sikkerhed med aktiv behandling i op til 52 uger.

Den gennemsnitlige HbA_{1c} var 8,03 % ved *baseline*. Behandling med linagliptin 5 mg gav ingen signifikant forbedring i HbA_{1c}. Behandlingsforskellen for den justerede, gennemsnitlige ændring i HbA_{1c} efter 26 uger mellem linagliptin og placebo var -0,34 % (95 % CI: -0,99; 0,30; p = 0,2935). Den justerede, gennemsnitlige ændring i HbA_{1c} fra *baseline* var 0,33 % hos patienter, der blev behandlet med linagliptin, og 0,68 % hos patienter, der blev behandlet med placebo (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linagliptins farmakokinetik er udførligt undersøgt hos raske frivillige og hos patienter med type 2-diabetes. Efter oral administration af en 5 mg dosis til enten raske frivillige eller patienter blev linagliptin hurtigt absorberet og maksimal plasmakonzentration (median T_{max}) blev opnået 1,5 time efter indtagelsen.

Plasmakonzentrationen af linagliptin aftager tre-fasisk med en lang terminal halveringstid (terminal halveringstid for linagliptin på mere end 100 timer), som overvejende er relateret til linagliptins mættede, tætte binding til DPP-4, uden at bidrage til akkumulation af det aktive stof. Efter oral administration af gentagne doser linagliptin 5 mg er den effektive halveringstid for akkumulering af linagliptin ca. 12 timer. Efter administration af 5 mg linagliptin én gang dagligt opnåedes *steady state*-plasmakonzentrationerne ved tredje dosis. Efter administration af 5 mg doser ved *steady state* var plasma-AUC for linagliptin ca. 33 % højere i forhold til den første dosis. Intra- og intervariationskoefficienter for linagliptins AUC var lave (henholdsvis 12,6 % og 28,5 %). På grund af den koncentrationsafhængige binding af linagliptin til DPP-4 var linagliptins farmakokinetik ikke lineær vurderet på baggrund af total eksponering. Linagliptins total-plasma-AUC steg mindre end dosisproportionalt, mens stigningen i AUC for ubundet linagliptin stort set var dosisproportional. Linagliptins farmakokinetik hos raske frivillige og type 2-diabetes-patienter var generelt ens.

Absorption

Linagliptins absolutte biotilgængelighed var ca. 30 %. Samtidig indtagelse af et måltid med højt fedtindhold og linagliptin forlængede tiden til at opnå $C_{\max}$ med 2 timer og sænkede $C_{\max}$ med 15 %, men der blev ikke observeret nogen påvirkning af AUC_{0-72h} . Der forventes ingen klinisk relevante virkninger af ændringer i $C_{\max}$ og $T_{\max}$, og linagliptin kan derfor indtages med eller uden mad.

Fordeling

På grund af vævsbinding var det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 5 mg linagliptin hos raske frivillige ca. 1.110 liter, hvilket antyder, at linagliptin har en udtalt vævsfordeling. Plasmaproteinbindingen af linagliptin var koncentrationsafhængig og faldt fra ca. 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved ≥ 30 nmol/l, hvilket afspejler, at bindingen til DPP-4 blev mættet med stigende koncentrationer af linagliptin. Ved høje koncentrationer, hvor DPP-4 er fuldt mættet, var 70-80 % af linagliptin bundet til andre plasmaproteiner end DPP-4, og 30-20 % var ubundet i plasma.

Biotransformation

Efter en oral [^{14}C]-linagliptin 10 mg dosis blev ca. 5 % af radioaktiviteten udskilt med urinen. Metabolisering spiller en underordnet rolle i eliminationen af linagliptin. En hovedmetabolit med en relativ eksponering på 13,3 % af linagliptin-dosis ved *steady state* blev påvist. Denne er farmakologisk inaktiv og bidrager derfor ikke til linagliptins hæmmende aktivitet over for plasma-DPP-4.

Elimination

Efter administration af en oral dosis [^{14}C]-linagliptin til raske frivillige blev ca. 85 % af den indgivne radioaktivitet udskilt gennem fæces (80 %) eller urin (5 %) inden for 4 dage efter doseringen. Renal clearance ved *steady state* var ca. 70 ml/min.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

I et åbent flerdosisstudie blev farmakokinetikken af linagliptin (5 mg dosis) undersøgt hos patienter med varierende grader af kronisk nedsat nyrefunktion og sammenlignet med raske frivillige. Studiet omfattede patienter med nedsat nyrefunktion, der ud fra kreatinin-clearance var klassificeret som let (50 til < 80 ml/min.), moderat (30 til < 50 ml/min.) og svær (< 30 ml/min.) samt patienter med terminal nedsat nyrefunktion (End Stage Renal Disease (ESRD)) i hæmodialyse. Desuden blev patienter med type 2-diabetes og svært nedsat nyrefunktion (< 30 ml/min.) sammenlignet med patienter med type 2-diabetes og normal nyrefunktion. Kreatinin-clearance blev bestemt ud fra 24 timers urinopsamling eller ud fra serumkreatinin under anvendelse af Cockcroft-Gault-formlen: $CrCl = (140 - \text{alder}) \times \text{vægt}/72 \times \text{serumkreatinin} [\times 0,85 \text{ for kvinder}]$, hvor alder er udtrykt i år, vægt i kg og serumkreatinin i mg/dl. Ved *steady state* var linagliptin-eksponeringen sammenlignelig hos patienter med let nedsat nyrefunktion og raske frivillige. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion sås en moderat øget eksponeringen på ca. 1,7 gange sammenlignet med kontrolgruppen. Eksponeringen hos type 2-diabetes-patienter med svært nedsat nyrefunktion var ca. 1,4 gange højere sammenlignet med type 2-diabetes-patienter med normal nyrefunktion. Estimeret AUC ved *steady state* for linagliptin hos patienter med ESRD indikerede en eksponering, der svarede til eksponeringen hos patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Linagliptin forventes desuden ikke at blive udskilt i en terapeutisk signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Dosisjustering af linagliptin er derfor ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion, uanset sværhedsgrad.

Nedsat leverfunktion

Hos ikke-diabetiske patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion (i henhold til Child-Pugh-klassifikationen), var den gennemsnitlige AUC og $C_{\max}$ sammenlignelig med raske, matchende kontrolpersoner efter administration af gentagne doser af linagliptin 5 mg. Dosisjustering er ikke nødvendig hos diabetespatienter med let, moderat eller svært nedsat leverfunktion.

Body Mass Index (BMI)

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af BMI. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data, havde BMI ikke nogen klinisk relevant indvirkning på linagliptins farmakokinetik. De kliniske studier før markedsføringstilladelsen er gennemført hos personer med et BMI op til 40 kg/m².

Køn

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af køn. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data, havde køn ikke nogen klinisk relevant indvirkning på linagliptins farmakokinetik.

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af alder op til 80 år. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data, havde alder ikke nogen klinisk relevant indflydelse på linagliptins farmakokinetik. Ældre (65 til 80 år, den ældste patient var 78 år) og yngre havde sammenlignelige plasmakoncentrationer af linagliptin.

Pædiatrisk population

Et pædiatrisk fase II-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken af 1 mg og 5 mg linagliptin hos børn og unge i alderen ≥ 10 til < 18 år med type 2-diabetes mellitus. Det observerede farmakokinetiske og farmakodynamiske respons var i overensstemmelse med responset hos voksne personer. Linagliptin 5 mg var bedre end 1 mg hvad angår minimumsværdi for DPP-4-hæmning (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) og der blev observeret en numerisk større reduktion hvad angår justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* i HbA_{1c} (-0,63 % vs. -0,48 %, ikke-signifikant). På grund af det begrænsede datasæt skal resultaterne fortolkes med forsigtighed.

Et pædiatrisk fase III-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken (ændring i HbA_{1c} fra *baseline*) af 5 mg linagliptin hos børn og unge i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus. Det observerede forhold mellem eksponering og respons var generelt sammenlignelig mellem pædiatriske og voksne patienter, dog med en mindre lægemiddeleffekt estimeret hos børn. Oral administration af linagliptin resulterede i eksponering inden for intervallet, der blev observeret hos voksne patienter. De observerede, geometriske gennemsnitlige minimumskoncentrationer og geometriske, gennemsnitlige koncentrationer 1,5 time efter administration (hvilket udgør en koncentration omkring t_{max}) ved *steady state* var henholdsvis 4,30 nmol/l og 12,6 nmol/l. Tilsvarende plasmakoncentrationer hos voksne patienter var 6,04 nmol/l og 15,1 nmol/l.

Etnisk oprindelse

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af etnisk oprindelse. Baseret på en sammensat analyse af tilgængelige farmakokinetiske data, herunder patienter af kaukasiske, latinamerikanske, afrikanske og asiatiske oprindelse fandtes, at etnisk oprindelse ikke havde tydelig indvirkning på plasmakoncentrationerne af linagliptin. Desuden fandt man i fase I-studier, at linagliptins farmakokinetiske karakteristika var sammenlignelig hos japanske, kinesiske og kaukasiske raske frivillige.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Lever, nyrer og mave-tarm-kanalen var de primære målorganer for toksisk påvirkning hos mus og rotter ved gentagne doser af linagliptin på mere end 300 gange den humane eksponering. Hos rotter blev der set påvirkning af kønsorganerne, thyroidea og lymfoide organer ved en eksponering på mere end 1.500 gange den humane eksponering. Stærke pseudo-allergiske reaktioner blev observeret i hunde ved mellemstore doser og medførte sekundært kardiovaskulære forandringer, som blev anset for at være hunde-specifikke. Lever, nyrer, mave, reproduktive organer, thymus, milt og lymfeknuder var målorganer for toksicitet i cynomolgusaber ved en eksponering på mere end 450 gange den humane eksponering. Ved en eksponering på mere end 100 gange den humane eksponering var irritation af maven det primære fund i disse aber.

Linagliptin og dets hovedmetabolit viste ikke noget genotoksisk potentiale.

Karcinogenicitetsstudier over 2 år med oral administration i rotter og mus viste ikke nogen evidens for karcinogenicitet hos rotter eller hanmus. En signifikant højere forekomst af maligne lymfomer udelukkende set i hunmus ved den højeste dosis (> 200 gange human eksponering) betragtes ikke som relevant for mennesker (forklaring: ikke-behandlingsrelateret, men skyldes baggrundsforekomst med stor variabilitet). Studierne giver ikke anledning til bekymring for karcinogenicitet hos mennesker.

NOAEL (*no observed adverse effect level*) for fertilitet, tidlig fosterudvikling og teratogenicitet i rotter blev sat til > 900 gange den humane eksponering. NOAEL for toksicitet i moderdyret, embryo-føtal toksicitet og toksicitet i afkommet hos rotter var 49 gange den humane eksponering. Der blev ikke observeret nogen teratogene virkninger i kaniner ved > 1.000 gange den humane eksponering. Et NOAEL på 78 gange den humane eksponering blev udledt for embryo-føtal toksicitet i kaniner, og NOAEL for toksicitet i moderdyret var 2,1 gange den humane eksponering. Det anses derfor for usandsynligt, at linagliptin påvirker reproduktionen ved terapeutiske doser hos mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Mannitol

Pregelatineret stivelse (majs)

Majsstivelse

Copovidon

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talcum

Macrogol (6000)

Jernoxid, rød (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Perforerede alu/alu-enkeltdosisblister i æsker indeholdende 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 og 120 × 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 24. august 2011
Dato for seneste fornyelse: 22. marts 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
 OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trajenta 5 mg filmoovertrukne tabletter
linagliptin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 5 mg linagliptin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 × 1 filmoovertrukne tabletter
14 × 1 filmoovertrukne tabletter
28 × 1 filmoovertrukne tabletter
30 × 1 filmoovertrukne tabletter
56 × 1 filmoovertrukne tabletter
60 × 1 filmoovertrukne tabletter
84 × 1 filmoovertrukne tabletter
90 × 1 filmoovertrukne tabletter
98 × 1 filmoovertrukne tabletter
100 × 1 filmoovertrukne tabletter
120 × 1 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Trajenta 5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER (PERFORERET)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trajenta 5 mg tabletter
linagliptin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Trajenta 5 mg filmovertukne tabletter linagliptin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk/.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Trajenta
3. Sådan skal du tage Trajenta
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Trajenta indeholder det aktive stof linagliptin, som tilhører en klasse af lægemidler, som kaldes ”orale antidiabetika”. Orale antidiabetika bruges til at behandle højt blodsukker. De virker ved at hjælpe kroppen med at sænke indholdet af sukker i blodet.

Trajenta bruges ved type 2-diabetes hos voksne, når sygdommen ikke kan kontrolleres tilstrækkeligt med et oralt antidiabetikum (metformin eller sulfonylurinstof) eller udelukkende med diæt og motion. Trajenta kan bruges sammen med andre antidiabetika, f.eks. metformin, sulfonylurinstof (f.eks. glimepirid eller glipizid), empagliflozin eller insulin.

Det er vigtigt, at du fortsætter med at følge de råd om diæt og motion, som lægen eller sygeplejersken har givet dig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Trajenta

Tag ikke Trajenta

- hvis du er allergisk over for linagliptin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Trajenta (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Trajenta, hvis du:

- har type 1-diabetes (din krop danner ikke insulin) eller diabetisk ketoacidose (en komplikation ved diabetes med højt blodsukkerniveau, hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning). Trajenta må ikke bruges til behandling af disse tilstande.
- tager et antidiabetikum, der kaldes ”sulfonylurinstof” (f.eks. glimepirid, glipizid). Lægen vil måske nedsætte dosis af sulfonylurinstof, hvis du tager det sammen med Trajenta, for at undgå, at dit blodsukker bliver for lavt.
- har haft allergiske reaktioner over for andre lægemidler, du tager for at kontrollere indholdet af sukker i dit blod.
- har eller tidligere har haft sygdom i bugspytkirtlen.

Hvis du har symptomer på akut pankreatitis, såsom vedvarende, svære mavesmerter, skal du kontakte din læge.

Hvis der dannes blærer på din hud, kan det være et tegn på en tilstand, der kaldes bulløs pemfigoid. Din læge kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Trajenta.

Diabetiske hudproblemer er en almindelig komplikation ved diabetes. Det er vigtigt, at du følger anbefalingerne for hud- og fodpleje, som du har fået af din læge eller sygeplejerske.

Børn og unge

Trajenta anbefales ikke til børn og unge under 18 år. Det er ikke virkningsfuldt hos børn og unge i alderen mellem 10 til 17 år. Det vides ikke, om dette lægemiddel er sikkert og virkningsfuldt, når det bruges hos børn under 10 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Trajenta

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

Hvis du tager lægemidler, der indeholder nedenstående aktive stoffer, er det særligt vigtigt, at du taler med lægen:

- Carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin. Disse er lægemidler, der bruges til at kontrollere krampeanfald eller mod kroniske smerter
- Rifampicin. Dette er et antibiotikum, der bruges til behandling af infektioner såsom tuberkulose.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Det er ukendt, om Trajenta er skadeligt for det ufødte barn. Derfor bør du undgå at bruge Trajenta, hvis du er gravid.

Det er ukendt, om Trajenta går over i modermælken. Lægen skal beslutte, om amning eller behandling med Trajenta skal ophøre.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Trajenta påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Brug af Trajenta i kombination med lægemidler kaldet sulfonylurinstof og/eller insulin kan forårsage for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Dette kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner eller arbejde uden sikkert fodfæste. Det kan være hensigtsmæssigt at teste blodsukkeret hyppigere for at minimere risikoen for for lavt blodsukker, især når Trajenta kombineres med sulfonylurinstof og/eller insulin.

3. Sådan skal du tage Trajenta

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis af Trajenta er 5 mg som 1 tablet én gang dagligt.

Trajenta kan tages med eller uden mad.

Din læge kan ordinere Trajenta sammen med andre antidiabetika. For at få den bedste virkning på dit helbred skal alle lægemidler tages, som foreskrevet af lægen.

Hvis du har taget for meget Trajenta

Kontakt straks en læge, hvis du har taget mere Trajenta end du skal.

Hvis du har glemt at tage Trajenta

- Hvis du har glemt at tage en dosis Trajenta, så tag den straks, du kommer i tanke om det. Hvis det næsten er tid til næste dosis, så spring den glemte dosis over.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag aldrig to doser på den samme dag.

Hvis du holder op med at tage Trajenta

Du må ikke holde op med at tage Trajenta uden først at have rådført dig med din læge. Dit blodsukkerniveau kan stige, hvis du holder op med at tage Trajenta.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle symptomer kræver øjeblikkelig lægehjælp:

Du skal stoppe med at tage Trajenta og straks kontakte en læge ved følgende symptomer på for lavt blodsukker (hypoglykæmi): Rysten, svedeture, angst, sløret syn, prikkende fornemmelse på læberne, blegthed, humørsvingninger eller forvirring. Hypoglykæmi er en kendt bivirkning (hyppighed: meget almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer), når Trajenta tages sammen med metformin og et sulfonylurinstof.

Nogle patienter har haft allergiske reaktioner (overfølsomhed; hyppighed ikke almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer), når Trajenta tages alene eller i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes, herunder hvæsende vejrtrækning og åndenød (bronkial hyperreaktivitet; hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)). Disse reaktioner kan være alvorlige. Nogle patienter fik udslæt (hyppighed ikke almindelig), nældefeber (urticaria; hyppighed sjælden, kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer) samt hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg, hvilket kan forårsage problemer med at trække vejret eller synke (angioødem; hyppighed sjælden). Hvis du oplever nogen af ovenstående tegn på sygdom, skal du holde op med at tage Trajenta og straks kontakte din læge. Din læge kan ordinere et lægemiddel til behandling af din allergiske reaktion og en anden type lægemiddel til din diabetes.

Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) er set hos nogle patienter (hyppighed sjælden, kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer), når Trajenta tages alene eller i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes.

STOP med at tage Trajenta og kontakt din læge med det samme, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svære og vedvarende smerter i maven, som kan stråle ud til ryggen, samt kvalme og opkastning, da det kan være tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, når de har taget Trajenta alene eller i kombination med andre lægemidler til behandling af diabetes:

- Almindelige: Forhøjet indhold af lipase i blodet
- Ikke almindelige: Betændelse i næse eller svælg (nasofaryngit), hoste, forstoppelse (i kombination med insulin), forhøjet indhold af amylase i blodet
- Sjælden: Blæredannelse på huden (bulløs pemfigoid).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#)

anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke Trajenta, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på at være forsøgt åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Trajenta indeholder:

- Aktivt stof: Linagliptin
Hver filmoverttrukket tablet (tablet) indeholder 5 mg linagliptin
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: Mannitol, pregelatineret stivelse (majs), majsstivelse, copovidon, magnesiumstearat
Filmovertæk: Hypromellose, titandioxid (E171), talcum, macrogol (6000), jernoxid, rød (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

- Trajenta 5 mg er runde, lyserøde, filmovertrukne tabletter på 8 mm, præget med henholdsvis "D5" på den ene side og Boehringer Ingelheim logo på den anden.
- Trajenta fås i perforerede enkeltdosisblister i aluminium/aluminium. Pakningsstørrelserne er 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 og 120 × 1 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.