

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trajenta 5 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 5 mg линаглиптин (linagliptin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

8 mm в диаметър, кръгла, светлочервена, филмирана таблетка, с вдлъбнато релефно означение "D5" от едната страна и логото на Boehringer Ingelheim от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Trajenta е показан при възрастни със захарен диабет тип 2, като допълнение към диетата и физическите упражнения за подобряване на гликемичния контрол като:

монотерапия

- когато употребата на метформин е неподходяща, поради непоносимост или е противопоказана, поради бъбречно увреждане.

комбинирано лечение

- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, когато те не осигуряват адекватен гликемичен контрол (вж. точка 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни относно различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата на линаглиптин е 5 mg веднъж дневно. Когато линаглиптин се добавя към метформин, дозировката на метформин не трябва да се променя, като линаглиптин се прилага едновременно.

Когато линаглиптин се използва в комбинация със сулфониурейно производно или с инсулин, може да се обмисли по-ниска доза сулфониурейно производно или инсулин, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Специални популации

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага адаптиране на дозата на линаглиптин.

Чернодробно увреждане

Данните от фармакокинетични проучвания предполагат, че не се налага адаптиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане, въпреки че липсва клиничен опит по отношение на такива пациенти.

Старческа възраст

Не се налага адаптиране на дозата въз основа на възрастта.

Клиничният опит обаче е ограничен при пациенти на възраст > 80 години и приложението на лекарствения продукт при тази група пациенти трябва да става с повишено внимание.

Педиатрична популация

Все още не са установени безопасността и ефикасността на линаглиптин при деца и юноши. Липсват данни.

Начин на приложение

Таблетките може да се приемат със или без храна, по всяко време на деня. Ако пациентът пропусне една доза, трябва да я приеме веднага щом си спомни. Не трябва да се приема двойна доза в същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Линаглиптин не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Хипогликемия

При линаглиптин като монотерапия е наблюдавана честота на хипогликемия, сравнима с тази при плацебо.

При клинични изпитвания на линаглиптин като част от комбинирано лечение с лекарствени продукти, за които е известно, че не причиняват хипогликемия (метформин), съобщените нива на хипогликемия при линаглиптин са били сходни с тези при пациенти, приемали плацебо.

Когато линаглиптин се прибави към сулфонилурейно производно (на фона на прием на метформин), честотата на хипогликемия се повишава над тази при плацебо (вж. точка 4.8).

Известно е, че сулфонилурейните производни и инсулинът предизвикват хипогликемия. Поради това се препоръчва повишено внимание при употреба на линаглиптин в комбинация със сулфонилурейно производно и/или инсулин. Може да се обмисли намаляване на дозата на сулфонилурейното производно или инсулина (вж. точка 4.2).

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 се свързва с риск от развитие на остър панкреатит. По време на постмаркетинговия опит с линаглиптин има спонтанни съобщения за случаи на остър панкреатит като нежелани лекарствени реакции. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит. В случай на съмнение за панкреатит, приемът на Трајента трябва да бъде преустановен; ако се потвърди наличието на остър панкреатит, приемът на Трајента не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Булозен пемфигоид

Има постмаркетингови съобщения за булозен пемфигоид при пациенти, приемащи линаглиптин. При съмнение за булозен пемфигоид употребата на Трајента трябва да бъде преустановена.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

In vitro оценка на взаимодействия

Линаглиптин е слабо конкурентен и слабо до умерено базиран на механизма на действие инхибитор на изоензима на CYP, CYP3A4, но не инхибира други изоензими на CYP.

Линаглиптин не е индуктор на изоензимите на CYP. Линаглиптин е субстрат на P-гликопротеина и инхибира слабо P-гликопротеин медиацията на транспорт на дигоксин. Въз основа на тези резултати и *in vivo* проучванията за взаимодействия, не се счита за вероятно линаглиптин да предизвика взаимодействия с други субстрати на P-gp.

In vivo оценка на взаимодействия

Ефекти на други лекарствени продукти върху линаглиптин

Посочените по-долу клинични данни показват, че рискът от възникване на клинично значими взаимодействия при едновременно приложение на лекарствени продукти е нисък.

Рифампицин: многократното едновременно приложение на 5 mg линаглиптин с рифампицин, мощен индуктор на P-гликопротеина и CYP3A4, е довело до намаление съответно с 39,6% и 43,8% на AUC и C_{max} на линаглиптин в стационарно състояние, и намаление с около 30% на инхибирането на DPP-4 в края на дозовия интервал. Следователно, пълна ефикасност на линаглиптин в комбинация със силни индуктори на P-gp, може да не бъде постигната, особено при дългосрочно приложение. Едновременното приложение с други мощни индуктори на P-гликопротеин и CYP3A4, като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не са били проучвани.

Ритонавир: едновременното приложение на еднократна перорална доза 5 mg линаглиптин и многократни перорални дози 200 mg ритонавир, мощен инхибитор на P-гликопротеина и CYP3A4, са повишили AUC и C_{max} на линаглиптин съответно приблизително 2 пъти и 3 пъти. Концентрациите на несвързаното вещество, които обикновено са по-малко от 1% при терапевтичната доза линаглиптин, са се повишили 4-5 пъти след едновременно приложение с ритонавир. Симулации на плазмени концентрации в стационарно състояние на линаглиптин със и без ритонавир са показали, че повишаването на експозицията няма да бъде свързано с повишено кумулиране. Тези промени във фармакокинетиката на линаглиптин не се считат за клинично значими. Следователно, не се очакват клинично значими взаимодействия с други инхибитори на P-гликопротеина /CYP3A4.

Метформин: едновременното приложение на многократни дози 850 mg метформин три пъти дневно с 10 mg линаглиптин веднъж дневно не е довело до клинично значими промени във фармакокинетиката на линаглиптин при здрави доброволци.

Сулфониурейни производни: фармакокинетиката в стационарно състояние на 5 mg линаглиптин не е променена от едновременното приложение на еднократна доза 1,75 mg глибенкламид (глибурид).

Ефекти на линаглиптин върху други лекарствени продукти

В клинични изпитвания, описани по-долу, линаглиптин не е показал клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, варфарин, дигоксин или перорални контрацептиви, като *in vivo* показва данни за ниска склонност към предизвикване на лекарствени взаимодействия със субстрати на CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-гликопротеин и транспортери на органични катиони (ОСТ).

Метформин: едновременното приложение на многократни дневни дози от 10 mg линаглиптин заедно с 850 mg метформин, субстрат на ОСТ, не е имало значим ефект върху фармакокинетиката на метформин при здрави доброволци. Следователно, линаглиптин не е инхибитор на ОСТ-медиацията на транспорт.

Сулфониурейни производни: едновременното приложение на многократни перорални дози от 5 mg линаглиптин и еднократна перорална доза от 1,75 mg глибенкламид (глибурид) е довело до клинично незначимо намаление с 14% на AUC и C_{max} на глибенкламид. Тъй като глибенкламид се метаболизира първично от CYP2C9, тези данни подкрепят също заключението, че линаглиптин не е инхибитор на CYP2C9. Не би трябвало да се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с други сулфониурейни производни (напр.

глипизид, толбутамид и глимепирид), които, подобно на глибенкламид, първично се елиминират чрез CYP2C9.

Дигоксин: едновременното приложение на многократни дневни дози от 5 mg линаглиптин с многократни дози от 0,25 mg дигоксин не е имало ефект върху фармакокинетиката на дигоксин при здрави доброволци. Следователно, линаглиптин не е инхибитор на P-гликопротеин-медириания транспорт *in vivo*.

Варфарин: многократни дневни дози от 5 mg линаглиптин не са довели до промяна на фармакокинетиката на S(-) или R(+) варфарин, субстрат на CYP2C9, приложен като еднократна доза.

Симвастатин: многократни дневни дози линаглиптин са имали минимален ефект върху фармакокинетиката в стационарно състояние на симвастатин, чувствителен субстрат на CYP3A4, при здрави доброволци. След едновременно приложение на една свръхтерапевтична доза от 10 mg линаглиптин с дневна доза от 40 mg симвастатин в продължение на 6 дни, плазмената AUC на симвастатин се е увеличила с 34%, а плазмената C_{max} - с 10%.

Перорални контрацептиви: едновременното приложение с 5 mg линаглиптин не е довело до промяна на фармакокинетиката в стационарно състояние на левоноргестрел или етинилестрадиол.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на линаглиптин при бременни жени не е проучвана. Проучванията с животни не са показали преки или косвени вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка се препоръчва линаглиптин да не се използва по време на бременност.

Кърмене

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на линаглиптин в млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати, или да не се започва лечение с линаглиптин, като се вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Фертилитет

Не са провеждани изпитвания с линаглиптин за ефекта върху фертилитета при хора. Проучванията с животни не са показали преки или косвени вредни ефекти по отношение на фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Линаглиптин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия, особено при едновременно приложение със сулфонилурейно производно и/или инсулин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В сборен анализ на плацебо-контролираните изпитвания, общата честота на нежелани събития при пациентите, лекувани с плацебо, са сходни с тези при линаглиптин 5 mg (63,4% спрямо 59,1%). Случаите на прекратяване на лечението поради нежелани събития са били повече при пациентите, приемали плацебо в сравнение с приемалите линаглиптин 5 mg (4,3% спрямо 3,4%).

Най-често съобщаваната нежелана лекарствена реакция е “хипогликемия”, наблюдавана след приложение на тройната комбинация линаглиптин плюс метформин плюс сулфонилурейно производно – 14,8% спрямо 7,6% плацебо.

В плацебо-контролираните проучвания, след приложение на линаглиптин при 4,9% от пациентите е установена “хипогликемия” като нежелана лекарствена реакция. 4,0% от нежеланите реакции са определени като леки, 0,9% като умерени, а 0,1% - като тежки. При пациентите, рандомизирани на линаглиптин, по-често се установява панкреатит (7 случая на 6 580 пациенти приемащи линаглиптин, спрямо 2 случая на 4 383 пациенти, приемащи плацебо).

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Поради влиянието на съпътстващото лечение върху нежеланите реакции (напр. върху случаите на хипогликемия), нежеланите реакции са анализирани и обобщени въз основа на съответните терапевтични схеми (монотерапия, допълнение към метформин, допълнение към метформин плюс сулфонилурейно производно, и допълнение към инсулин).

Плацебо-контролираните проучвания включват изпитвания, при които линаглиптин е прилаган като:

- монотерапия с кратка продължителност до 4 седмици
- монотерапия с продължителност ≥ 12 седмици
- допълнение към метформин
- допълнение към метформин + сулфонилурейно производно
- допълнение към метформин и емпаглифлозин
- допълнение към инсулин със или без метформин

Нежеланите реакции, класифицирани по системо-органен клас и предпочитани термини по MedDRA, съобщени при пациенти, получавали 5 mg линаглиптин, в двойно-слепи проучвания като монотерапия или допълнително лечение, са представени според схемата на лечение в таблицата по-долу (вж. таблица 1).

Нежеланите реакции са посочени по абсолютна честота. Според честотата те се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) или с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, получаващи линаглиптин 5 mg дневно като монотерапия или допълнително лечение (честоти, установени чрез обобщен анализ от плацебо-контролирани проучвания) в клинично изпитване и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Нежелана реакция	Нежелани реакции според схемата на лечение				
	Монотерапия с линаглиптин	Линаглиптин + Метформин	Линаглиптин + Метформин + Сулфониурейно производно	Линаглиптин + Инсулин	Линаглиптин+ Метформин + Емпаглифлозин
Инфекции и инфекстации					
<i>Назофарингит</i>	нечести	нечести	с неизвестна честота	нечести	с неизвестна честота
Нарушения на имунната система					
<i>Свърхчувствителност (напр. бронхиална хиперреактивност)</i>	нечести	нечести	нечести	нечести	с неизвестна честота
Нарушения на метаболизма и храненето					
<i>Хипогликемия</i>			много чести		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения					
<i>Кашлица</i>	нечести	нечести	с неизвестна честота	нечести	с неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения					
<i>Панкреатит</i>	с неизвестна честота	с неизвестна честота	с неизвестна честота	нечести	с неизвестна честота
<i>Запек</i>				нечести	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан					
<i>Ангиоедем*</i>	редки				
<i>Уртикария*</i>	редки				
<i>Обрив*</i>	нечести				
<i>Булозен пемфигоид*</i>	с неизвестна честота				
Изследвания					
<i>Повишени нива на амилаза</i>	редки	нечести	нечести	с неизвестна честота	нечести
<i>Повишени нива на липазата **</i>	чести	чести	чести	чести	чести

*Базирано на постмаркетинговия опит

** Базирано на повишени нива на липазата >3xULN (горна граница на нормата), наблюдавани при клинични изпитвания

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Симптоми

При контролирани клинични изпитвания със здрави участници, еднократни дози до 600 mg линаглиптин (съответстващи на 120 пъти препоръчителната доза) като цяло са били добре понесени. Няма опит с дози над 600 mg при хора.

Лечение

В случай на предозиране е подходящо прилагането на обичайните поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбиран материал от стомашно-чревния тракт, провежда се клинично мониториране и при нужда се предприемат клинични мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на диабет, инхибитори на дипептидил пептидаза 4 (DPP-4), АТС код: A10BH05

Механизъм на действие

Линаглиптин е инхибитор на ензима DPP-4 (дипептидил пептидаза 4, ЕС 3.4.14.5), който участва в инактивирането на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP (глюкагон-подобен пептид1, глюкозо-зависим инсулинотропен полипептид). Тези хормони бързо се разграждат от ензима DPP-4. Двата инкретинови хормона участват във физиологичното регулиране на глюкозната хомеостаза. Инкретините се секретират в ниски базални нива през целия ден, като тези нива се повишават незабавно след прием на храна. GLP-1 и GIP повишават биосинтеза и секрецията на инсулин от панкреатичните бета-клетки при наличието на нормални и повишени нива на кръвна захар. Освен това, GLP-1 намалява секрецията на глюкагон от панкреатичните алфа-клетки, което води до намаляване на продуцираната от черния дроб глюкоза. Линаглиптин се свързва много ефективно с DPP-4 по обратим начин и това води до трайно повишение и задържане на нивата на активните инкретини. Линаглиптин повишава нивата на инсулин и понижава секрецията на глюкагон по глюкозо-зависим начин, което води до общо подобряване на глюкозната хомеостаза. Линаглиптин се свързва селективно с DPP-4 и показва > 10 000 по-голяма селективност спрямо активността на DPP-8 или DPP-9 *in vitro*.

Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са 8 рандомизирани, контролирани изпитвания фаза 3, с участието на 5 239 пациенти с диабет тип 2, от които 3 319 лекувани с линаглиптин, за оценка на ефикасността и безопасността. В тези изпитвания са участвали 929 пациенти на възраст 65 години или повече, които са приемали линаглиптин. Други 1 238 пациенти, приемали линаглиптин, са били с леки бъбречни увреждания, а 143 пациенти са били с умерено тежки бъбречни увреждания. Линаглиптин, приеман веднъж дневно, е предизвикал клинично значимо подобрене на гликемичния контрол, без да доведе до клинично значима промяна на телесното тегло. Понижението на гликозилирания хемоглобин A1c (HbA1c) е сходно в различни подгрупи, в т.ч. пол, възраст, бъбречно увреждане и индекс на телесна маса (ИТМ). По-високо изходно ниво на HbA1c е било свързано с по-голямо понижение на HbA1c. Имало е значима разлика в понижението на HbA1c между азиатци (0,8%) и бели пациенти (0,5%) в сборните изпитвания.

Линаглиптин като монотерапия при пациенти, които са неподходящи за лечение с метформин

Ефикасността и безопасността на монотерапия с линаглиптин са оценени в едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 24 седмици. Лечението с линаглиптин 5 mg веднъж дневно е довело до значително подобрене на HbA1c (промяна -0,69% спрямо плацебо) при пациенти с изходно ниво на HbA1c около 8%. Линаглиптин е показал и значително подобрене по отношение на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и нивото на глюкоза 2 часа след хранене (PPG), в сравнение с плацебо.

Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациенти, третирани с линаглиптин, е сходна с тази при плацебо.

Ефикасността и безопасността на монотерапия с линаглиптин е оценена също при пациенти, за които е неподходящо лечение метформин, поради непоносимост или е противопоказано, поради бъбречно увреждане в едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 18 седмици. Линаглиптин е довел до значително подобрене на HbA1c, (промяна -0,57% спрямо плацебо) от средно изходно ниво на HbA1c 8,09%. Линаглиптин е показал и значително подобрене и в нивата на плазмената глюкоза на гладно (FPG), в сравнение с плацебо. Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациенти, третирани с линаглиптин, е сходна с тази при плацебо.

Линаглиптин като допълнение към терапия с метформин

Ефикасността и безопасността на линаглиптин в комбинация с метформин е оценена в едно двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 24 седмици. Линаглиптин е довел до значително подобрене на HbA1c, (промяна -0,64% спрямо плацебо), от средно изходно ниво на HbA1c 8%. Линаглиптин е показал и значително подобрене по отношение на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и нивото на глюкоза 2 часа след хранене (PPG), в сравнение с плацебо. Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациенти, третирани с линаглиптин, е сходна с тази при плацебо.

Линаглиптин като допълнение към комбинираното лечение с метформин и сулфонилурейно производно

Проведено е едно плацебо-контролирано проучване с продължителност 24 седмици за оценка на ефикасността и безопасността на линаглиптин 5 mg спрямо плацебо, при пациенти с незадоволително лечение с комбинация от метформин и сулфонилурейно производно. Линаглиптин е довел до значително подобрене на HbA1c (промяна -0,62% спрямо плацебо), от средно изходно ниво на HbA1c 8,14%. Линаглиптин е показал и значително подобрене на плазмената глюкоза на гладно (FPG) и нивото на глюкоза 2 часа след хранене (PPG) при пациенти в сравнение с плацебо.

Линаглиптин като допълнение към комбинирано лечение с метформин и емпаглифлозин

При пациенти с недостатъчен контрол с метформин и емпаглифлозин (10 mg (n = 247) или 25 mg (n = 217)), 24-седмичната терапия с допълнение с линаглиптин 5 mg води до коригирани понижения на спадове на HbA1c от изходните нива съответно с -0,53% (значима разлика в сравнение с добавка на плацебо -0,32% (95% ДИ -0,52, -0,13) и -0,58% (значима разлика в сравнение с добавка на плацебо -0,47% (95% ДИ -0,66; -0,28)). Статистически значимо по-голям дял от пациентите с изходен HbA1c $\geq 7,0\%$ и които са лекувани с 5 mg постигат прицелен HbA1c $< 7\%$ в сравнение с плацебо.

Линаглиптин като допълнение към инсулин

Ефикасността и безопасността на линаглиптин 5 mg като допълнение към инсулин самостоятелно, или в комбинация с метформин и/или пиоглитазон са оценени в двойносляпо, плацебо-контролирано проучване, с продължителност 24 седмици. Линаглиптин води до значимо подобрене в HbA1c (-0,65% в сравнение с плацебо), от средна изходна стойност на HbA1c 8,3%. Линаглиптин води до значимо подобрене и в нивата на плазмената глюкоза на гладно, като при по-голям брой пациенти е отчетена таргетна стойност на HbA1c $< 7,0\%$, спрямо плацебо. Това е постигнато с постоянна доза инсулин (40,1 IU). Не се отчетат значими

разлики в телесното тегло между отделните групи пациенти. Влиянието върху нивата на плазмените липиди е незначително. Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациенти, лекувани с линаглиптин е подобна на тази с плацебо (22,2% - при линаглиптин; 21,2% - при плацебо).

24-месечни данни за линаглиптин като допълнение към метформин в сравнение с глимепирид
В едно изпитване, сравняващо ефикасността и безопасността на допълващо лечение с линаглиптин 5 mg или глимепирид (средна доза 3 mg) при пациенти с неадекватен гликемичен контрол, провеждащи монотерапия с метформин, средното понижаване в HbA1c е било 0,16% с линаглиптин (средно изходно ниво HbA1c 7,69%) и 0,36% с глимепирид (средно изходно ниво HbA1c 7,69%) със средна терапевтична разлика от 0,20% (97,5% CI:0,09, 0,299). Честотата на хипогликемия в групата с линаглиптин (7,5%) е била значимо по-ниска спрямо тази в групата с глимепирид (36,1%). Пациентите, лекувани с линаглиптин, са показали значимо средно понижаване спрямо изходното ниво в телесното тегло спрямо значително повишаване на теглото при пациентите, приемащи глимепирид (-1,39 спрямо +1,29 kg).

Линаглиптин, като допълваща терапия при пациенти с тежко бъбречно увреждане, 12 седмични плацебо-контролирани данни (основно лечение без адаптиране на дозата) и 40-седмично плацебо-контролирано продължение (основно лечение с адаптиране на дозата).
Ефикасността и безопасността на линаглиптин са били проучени и при пациенти с диабет тип 2, които имат тежко бъбречно увреждане, в двойно сляпо проучване спрямо плацебо, в продължение на 12 седмици, по време на което основните гликемични лечения са оставени без промяна в дозировката. Повечето пациенти (80,5%) са получавали инсулин като основна терапия, самостоятелно или в комбинация с други перорални антидиабетни средства, като сулфониурейно производно, глинид, и пиоглитазон. Последвал е 40-седмичен период на проследяване, през който е било позволено адаптиране на дозите на основните противодиабетните лечения.

Линаглиптин е довел до значимо подобрене в HbA1c (-0,59% промяна спрямо плацебо след 12 седмици) от средно изходно ниво на HbA1c 8,2%. Наблюдаваната разлика в HbA1c спрямо плацебо е -0,72% след 52 седмици.

Не се отчитат значими разлики в телесното тегло между отделните групи пациенти. Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациенти, лекувани с линаглиптин е била по-висока спрямо плацебо, поради увеличение на асимптоматичните хипогликемични събития. Не е установена разлика между отделните групи по отношение на тежките хипогликемични събития.

Линаглиптин като допълваща терапия в старческа възраст (възраст \geq 70 години) с диабет тип 2

Ефикасността и безопасността на линаглиптин в старческа възраст (възраст \geq 70 години) с диабет тип 2 са оценени в двойно сляпо проучване с продължителност 24 седмици. Пациентите са получавали метформин и/или сулфониурейно производно, и/или инсулин, като основно лечение. Дозите на противодиабетните лекарствени продукти от основната терапия са запазени постоянни през първите 12 седмици, след което е било позволено адаптиране на дозите. Линаглиптин води до значимо подобрене на HbA1c (промяна -0,64% спрямо плацебо, след 24 седмици), от средна изходна стойност на HbA1c 7,8%. Линаглиптин води до значимо подобрене и в нивата на плазмената глюкоза на гладно (FPG) спрямо плацебо. Не се отчитат значими разлики в телесното тегло между отделните групи пациенти.

Сърдечносъдов (СС) риск

В проспективен мета-анализ на независимо оценени СС от 19 клинични проучвания (с продължителност от 18 седмици до 24 месеца), включващи 9 459 пациенти с диабет тип 2, лечението с линаглиптин не е било свързано с повишение на СС риск. Първичната крайна точка, съставена от: настъпване или време до първо настъпване на СС смърт, нефатален инфаркт на миокарда, нефатален инсулт или хоспитализация по повод на нестабилна

стенокардия, е била незначимо по-ниска за линаглиптин спрямо комбинирания активен и плацебо сравнителен продукт [коефициент на риск 0,78 (доверителен интервал 95% - 0,55;1,12)]. Общо, при линаглиптин са възникнали 60 основни събития, а 62 – при продуктите, с които е сравняван. Към момента няма данни за повишен СС риск, но броят на събитията при клиничните проучвания изключва категоричните заключения. Въпреки това, СС събития са подобни между линаглиптин и плацебо (1,03% - с линаглиптин спрямо 1,35% - с плацебо).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с линаглиптин в една или повече подгрупи на педиатричната популация при диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на линаглиптин е добре характеризирана при здрави участници и пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение на доза от 5 mg линаглиптин при здрави доброволци или пациенти, линаглиптин се абсорбира бързо, като пиковите плазмени концентрации (средно T_{max}) се достигат 1,5 часа след прилагане на дозата.

Плазмените концентрации на линаглиптин намаляват трифазово, с дълъг терминален полуживот (терминалният полуживот на линаглиптин е над 100 часа), което е предимно свързано с насищане се, здраво свързване на линаглиптин с DPP-4 и не допринася за кумулиране на лекарствения продукт. Ефективният полуживот за кумулиране на линаглиптин, въз основа на определеното при перорално приложение на многократни дози от 5 mg линаглиптин, е приблизително 12 часа. След прилагане веднъж дневно на 5 mg линаглиптин, плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат при третата доза. Плазмената AUC на линаглиптин се повишава приблизително с 33% след дози от 5 mg при стационарно състояние в сравнение с първата доза. Интраиндивидуалните и интериндивидуалните коефициенти на изменение на AUC на линаглиптин са ниски (съответно 12,6% и 28,5%). Поради зависимостта от концентрацията свързване на линаглиптин към DPP-4, фармакокинетиката на линаглиптин, въз основа на общата експозиция, не е линейна, като всъщност общата плазмена AUC на линаглиптин се повишава по-малко от дозопропорционално, докато AUC на несвързаното вещество се увеличава приблизително дозопропорционално. Фармакокинетиката на линаглиптин като цяло е била сходна при здрави участници и при пациенти с диабет тип 2.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на линаглиптин е приблизително 30%. Едновременният прием на храна с високо съдържание на мазнини и линаглиптин удължава времето за достигане на C_{max} с 2 часа и понижава C_{max} с 15%, но не е наблюдавано влияние върху AUC_{0-72h} . Не се очаква клинично значим ефект от промяната на C_{max} и T_{max} ; следователно, линаглиптин може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Вследствие на свързването с тъканите, средният привиден обем на разпределение при достигане на стационарно състояние след интравенозно приложение на еднократна доза от 5 mg линаглиптин на здрави участници е около 110 литра, което показва, че линаглиптин се разпределя екстензивно в тъканите. Свързването на линаглиптин с плазмените протеини е зависимо от концентрацията, като намалява от около 99% при 1 nmol/l до 75-89% при ≥ 30 nmol/l, което показва насищане на свързването с DPP-4 при повишаване на концентрацията на линаглиптин. При високи концентрации, когато DPP-4 е напълно наситен, 70-80% от линаглиптин е бил свързан с други плазмени протеини, различни от DPP-4, т.е. 30-20% са били несвързани в плазмата.

Биотрансформация

След прилагане на перорална доза от 10 mg [¹⁴C] линаглиптин, приблизително 5% от радиоактивността се екскретира в урината. Метаболизмът има второстепенна роля при елиминирането на линаглиптин. Открит е един основен метаболит с относителна експозиция 13,3% линаглиптин при стационарно състояние и е установено, че той е фармакологично неактивен и няма принос към плазмената DPP-4 инхибиторна активност на линаглиптин.

Елиминиране

След прилагане на перорална доза от [¹⁴C] линаглиптин на здрави участници, приблизително 85% от приложената радиоактивност се елиминира с фекалиите (80%) или урината (5%) в рамките на 4 дни след прилагане на дозата. Бъбречният клирънс в стационарно състояние е около 70 ml/min.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Проведено е едно отворено изпитване с многократни дози за оценка на фармакокинетиката на линаглиптин (в дози от 5 mg) при пациенти с различна степен на хронична бъбречна недостатъчност в сравнение с нормални здрави участници като контролна група. В изпитването са участвали пациенти с бъбречна недостатъчност, класифицирана на база креатининовия клирънс като лека (50 до < 80 ml/min), умерена (30 до < 50 ml/min) и тежка (< 30 ml/min), както и пациенти с терминална бъбречна недостатъчност (ESRD) на хемодиализа. В допълнение, пациенти със захарен диабет тип 2 и тежко бъбречно увреждане (< 30 ml/min) са сравнени с пациенти със захарен диабет тип 2 с нормална бъбречна функция. Креатининовият клирънс се измерва въз основа на показателите на креатининовия клирънс от 24-часова урина или се изчислява на база серумния креатинин по формулата на Cockcroft-Gault: $CrCl = (140 - \text{възраст}) \times \text{тегло} / 72 \times \text{серумен креатинин} [\times 0,85 \text{ за жени}]$, където възрастта се изразява в години, теглото – в килограми, и серумният креатинин – в mg/dl.

В условията на стационарно състояние, експозицията на линаглиптин при пациенти с леко бъбречно увреждане е сравнима със здрави участници. При умерено бъбречно увреждане е наблюдавано умерено 1,7-кратно повишение на експозицията в сравнение с контролната група. Експозицията при пациенти със захарен диабет тип 2 с тежка бъбречна недостатъчност се повишава 1,4 пъти в сравнение с пациенти със захарен диабет тип 2 с нормална бъбречна функция. Предвидените стойности на AUC на линаглиптин в стационарно състояние при пациенти с ESRD са демонстрирали експозиция, сравнима с тази при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане. В допълнение, не се очаква линаглиптин да се елиминира до терапевтично значима степен чрез хемодиализа или перитонеална диализа. Следователно, не е необходимо адаптиране на дозата линаглиптин при пациенти с някаква степен на бъбречна недостатъчност.

Чернодробно увреждане

След прилагане на многократни дози от 5 mg линаглиптин при пациенти-недиабетици с лека, умерена и тежка форма на чернодробна недостатъчност (по класификацията на Child-Pugh), средните AUC и C_{\max} на линаглиптин са били сходни с тези при здрави контролни индивиди. Не се предлага адаптиране на дозата линаглиптин при пациенти-диабетици с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане.

Индекс на телесната маса (ИТМ)

Не е необходимо адаптиране на дозата на база ИТМ. Според популационен фармакокинетичен анализ на база данни от фаза 1 и фаза 2, ИТМ няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на линаглиптин. Клиничните изпитвания преди разрешението за употреба са провеждани до максимален ИТМ еквивалентен на 40 kg/m².

Пол

Не е необходимо адаптиране на дозата в зависимост от пола. Според популационен фармакокинетичен анализ на база данни от фаза 1 и фаза 2 полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на линаглиптин.

Старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата при възраст до 80 години, тъй като според популяционен фармакокинетичен анализ на база данни от фаза 1 и фаза 2, възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на линаглиптин. При хора в напреднала възраст (между 65 и 80 пациенти, най-възрастният от които на 78 години) плазмените концентрации на линаглиптин са били сравними с тези при по-млади пациенти.

Педиатрична популация

В едно педиатрично проучване фаза 2 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката на линаглиптин 1 mg и 5 mg при деца и юноши на възраст от ≥ 10 до < 18 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваните фармакокинетични и фармакодинамични отговори са съответствали на наблюдаваните при възрастни пациенти. Линаглиптин 5 mg е показал превъзходство спрямо 1 mg по отношение на най-ниското инхибиране на DPP-4 (72% спрямо 32%, $p=0,0050$) и числено по-голямо намаление по отношение на коригираната средна промяна от изходно ниво на HbA1c (-0,63% спрямо -0,48%, n.s.). Поради ограничения характер на набора данни, резултатите трябва да се интерпретират внимателно.

Раса

Не се налага адаптиране на дозата в зависимост от расовата принадлежност. Според сборен анализ на наличните фармакокинетични данни, който включва пациенти от бялата раса, с латиноамерикански, африкански и азиатски произход, расовата принадлежност не е оказала видим ефект върху плазмените концентрации на линаглиптин. В допълнение към това, в специални изпитвания фаза 1 е установено, че фармакокинетичните характеристики на линаглиптин са сходни при здрави доброволци от Япония, Китай и бялата раса.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При многократно приложение на линаглиптин в дози 300 пъти по-високи от експозицията при хора, основните таргетни органи за токсичност при мишки и плъхове са черния дроб, бъбреците и стомашно-чревен тракт.

При плъхове ефекти върху възпроизводителните органи, щитовидната жлеза и лимфоидните органи са наблюдавани при дози надвишаващи 1 500 пъти експозицията при хора. Силни псевдо-алергични реакции са наблюдавани при кучета при прилагане на средни дози, които са предизвикали вторични сърдечносъдови промени, за които се счита, че са специфични за кучета. Черният дроб, бъбреците, стомаха, възпроизводителните органи, тимусът, далакът и лимфните възли са били таргетни органи за токсичност при дългоопашати макаци, при дози надвишаващи повече от 450 пъти експозицията при хора. При дози над 100 пъти експозицията при хора най-значимата находка при тези маймуни е било стомашно дразнене.

Линаглиптин и основният му метаболит не са показали генотоксичен потенциал.

2-годишни проучвания за карциногенност на пероралната форма при плъхове и мишки не са дали доказателства за карциногенност при плъхове или мъжки мишки. Значимо по-високата честота на злокачествени лимфоми само при женски мишки при най-високата доза (> 200 пъти над експозицията при хора) не се счита за значима при хората (обяснение: несвързана с лечението, а дължаща се на силно варираща фонова честота). Въз основа на данните от тези проучвания няма основания за притеснения по отношение на карциногенност при хора.

NOAEL за фертилитета, ранното ембрионално развитие и тератогенността при плъхове е определено на > 900 пъти експозицията при хора. NOAEL за токсичност при майката, ембриона/фетуса и поколението при плъхове е 49 пъти експозицията при хора. При зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти при дози $> 1 000$ пъти експозицията при хора. Получено е NOAEL 78 пъти експозицията при хора за ембриофетална токсичност при зайци, а по отношение на токсичността при майката NOAEL е 2,1 пъти експозицията при хора.

Следователно, не се счита за вероятно линаглиптин да повлияе на репродукцията при употреба на терапевтични дози при хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Манитол
Прежелатинизирано нишесте (царевично)
Царевично нишесте
Коповидон
Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Талк
Макрогол (6000)
Железен оксид, червен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Перфорирани алуминий /алуминий еднодозови блистери в картонени кутии, съдържащи 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 и 120 x 1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 24 август 2011
Дата на последно подновяване: 22 март 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 194 00
Гърция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ Ш
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trajenta 5 mg филмирани таблетки
линаглиптин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 5 mg линаглиптин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 x 1 филмирани таблетки
14 x 1 филмирани таблетки
28 x 1 филмирани таблетки
30 x 1 филмирани таблетки
56 x 1 филмирани таблетки
60 x 1 филмирани таблетки
84 x 1 филмирани таблетки
90 x 1 филмирани таблетки
98 x 1 филмирани таблетки
100 x 1 филмирани таблетки
120 x 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Trajenta 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ (ПЕРФОРИРАНИ)**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Трајента 5 mg таблетки
линаглиптин

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за потребителя

Trajenta 5 mg филмирани таблетки линаглиптин (linagliptin)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Трајента и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да приемете Трајента
3. Как да приемате Трајента
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Трајента
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Трајента и за какво се използва

Трајента съдържа активното вещество линаглиптин, което принадлежи към група лекарства, наречени „перорални противодиабетни лекарства“. Пероралните противодиабетни лекарства се използват за лечение на високи нива на кръвната захар. Те действат като помагат на организма да намали нивото на захар в кръвта Ви.

Трајента се използва при „диабет тип 2“ при възрастни, ако заболяването не може да бъде достатъчно контролирано с едно перорално противодиабетно лекарство (метформин или сулфониурейни производни) или с диета и упражнения. Трајента може да се използва заедно с други противодиабетни лекарства напр. метформин, сулфониурейни производни (напр. глимепирид, глипизид), емпаглифлозин или инсулин.

Важно е да следвате съветите, дадени Ви от Вашия лекар или медицинска сестра относно диета и упражнения.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Трајента

Не приемайте Трајента

- ако сте алергични към линаглиптин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Трајента, ако:

- имате диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда инсулин) или диабетна кетоацидоза (усложнение на диабета с висока кръвна захар, бързо понижаване на телото, гадене или повръщане). Трајента не трябва да се използва за лечение на тези състояния.
- приемате противодиабетно лекарство известно като „сулфониурейно производно“ (напр. глимепирид, глипизид), Вашият лекар може да пожелае да намали дозата на

сулфонилурейното производно, когато се приема заедно с Трајента, за да се избегне прекалено спадане на кръвната захар

- сте имали алергични реакции към някое друго лекарство, което приемате за контролиране на количеството на Вашата кръвна захар.
- имат или са имали заболяване на панкреаса.

Ако имате симптоми на остър панкреатит, като постоянна, силна стомашна (коремна) болка, Вие трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Ако установите поява на мехури по кожата, това може да е признак на заболяване, наречено булозен пемфигоид. Вашият лекар може да Ви каже да прекратите приема на Трајента.

Диабетните кожни рани са често усложнение на диабета. Следвайте препоръките за грижи за кожата и краката, които сте получили от Вашия лекар или медицинска сестра.

Деца и юноши

Трајента не се препоръчва за деца и юноши под 18 години.

Старческа възраст

Опитът при пациенти на възраст над 80 години е ограничен. По тази причина тези пациенти трябва да бъдат лекувани с повишено внимание.

Други лекарства и Трајента

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

По-специално, трябва да уведомите Вашия лекар, ако използвате лекарства, които съдържат някое от следните активни вещества:

- Карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин. Те могат да бъдат използвани за контрол на припадъци (гърчове) или хронична болка.
- Рифампицин. Това е антибиотик, използван за лечение на инфекции, като туберкулоза

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не е известно дали Трајента е вреден за плода. По тази причина, е желателно да избягвате да използвате Трајента, ако сте бременна.

Не е известно дали Трајента преминава в кърмата на майката. Вашият лекар трябва да реши дали да преустановите кърменето или да преустановите приема/да се откажете от терапия с Трајента.

Шофиране и работа с машини

Трајента не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работата с машини.

Приемът на Трајента в комбинация с лекарства, наречени сулфонилурейни производни и/или инсулин може да доведе до много ниски нива на кръвната захар (хипогликемия), което може да повлияе способността Ви да шофирате и работите с машини, или да работите без стабилна опора. Възможно е обаче да Ви се препоръча по-често да изследвате кръвната си захар, за да се сведе до минимум рискът от хипогликемия, особено когато Трајента се комбинира със сулфонилурееен препарат и/или инсулин.

3. Как да приемате Трајента

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Трајента е една таблетка от 5 mg веднъж дневно. Вие можете да приемате Трајента със или без храна.

Възможно е Вашият лекар да предпише Трајента заедно с друго перорално лекарство против диабет. Запомнете, че трябва да приемате всички лекарства според указанията на Вашия лекар, за да постигнете най-добрите резултати за здравето си.

Ако сте приели повече от необходимата доза Трајента

Ако сте приели повече от необходимата доза Трајента, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да приемете Трајента

- Ако сте пропуснали да приемете една доза Трајента, приемете я веднага, щом се сетите. Ако обаче се сетите малко преди времето за прием на следващата доза, пропуснете забравената доза.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Никога не приемайте две дози в един и същи ден.

Ако сте спрели приема на Трајента

Не спирайте приема на Трајента, преди да се консултирате с лекаря си. Възможно е Вашата кръвна захар да се повиши, когато спрете да приемате Трајента.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои симптоми изискват незабавна медицинска помощ

Трябва да спрете приема на Трајента и веднага да отидете при лекаря си, ако получите някои от следните симптоми на ниска кръвна захар: треперене, изпотяване, тревожност, замъглено зрение, изтръпване на устните, преbledняване, промяна на настроението или обърканост (хипогликемия). Хипогликемия (честота: много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души) е позната нежелана реакция при прием на Трајента заедно с метформин и сулфонилурейно производно.

Някои пациенти са имали алергични реакции (свръхчувствителност; честота: нечести, могат да засегнат до 1 на 100 души, по време на самостоятелен прием на Трајента), които могат да бъдат сериозни, включително хрипове и задух (бронхиална хиперреактивност; с неизвестна честота, по време на самостоятелен прием на Трајента, от наличните данни не може да бъде направена оценка за честотата). Някои пациенти са получили обрив (честота: нечести), копривна треска (уртикария; честота: редки, могат да засегнат до 1 на 1 000 души), и оток на лицето, устните, езика и гърлото, което може да причини затруднения в дишането или гълтането (ангиоедем; честота: редки). Ако получите някои от горепосочените признаци на заболяване, спрете употребата на Трајента и незабавно се обадете на Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви предпише лекарство за лечение на Вашата алергична реакция и друго лекарство за лечение на Вашия диабет.

Някои пациенти са имали възпаление на панкреаса (панкреатит; с неизвестна честота, по време на самостоятелен прием на Трајента).

СПРЕТЕ приема на Трајента и се свържете незабавно с Вашия лекар, ако забележите някои от следните тежки нежелани реакции:

- Силна и постоянна болка в корема (областта на стомаха), която може да се излъчва към гърба, както и гадене и повръщане, тъй като те могат да са признаци на възпаление на панкреаса (панкреатит).

Някои пациенти са имали следните нежелани реакции по време на самостоятелен прием на Trajenta:

- Чести: повишени нива на липазата в кръвта.
- Нечести: възпаление на носа или гърлото (назофарингит), кашлица, алергични реакции (свръхчувствителност).
- Редки: повишени нива на амилаза в кръвта.

Някои пациенти са имали следните нежелани реакции по време на прием на Trajenta и метформин:

- Чести: повишени нива на липазата в кръвта.
- Нечести: възпаление на носа или гърлото (назофарингит), алергични реакции (свръхчувствителност), кашлица, повишени нива на амилаза в кръвта, мускулна болка.

Някои пациенти са имали следните нежелани реакции по време на прием на Trajenta и инсулин:

- Чести: повишени нива на липазата в кръвта.
- Нечести: възпаление на носа или гърлото (назофарингит), алергични реакции (свръхчувствителност), кашлица, панкреатит, запек
- С неизвестна честота: повишени нива на амилаза в кръвта.

Някои пациенти са имали следните нежелани реакции по време на прием на Trajenta, метформин и сулфонилурейно производно:

- Чести: повишени нива на липазата в кръвта.
- Нечести: алергични реакции (свръхчувствителност), повишени нива на амилаза в кръвта
- С неизвестна честота: възпаление на носа или гърлото (назофарингит), кашлица.

Някои пациенти са имали следните нежелани реакции по време на прием на Trajenta, метформин и емпаглифлозин:

- Чести: повишени нива на липазата в кръвта.
- Нечести: повишени нива на амилазата в кръвта.
- С неизвестна честота: възпаление на носа или гърлото (назофарингит), алергични реакции (свръхчувствителност), кашлица.

Другите нежелани реакции към Trajenta включват:

- С неизвестна честота: мехури по кожата (булозен пемфигоид)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Trajenta

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената кутия след надписа „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте Трајента, ако опаковката е повредена или има следи от отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Трајента

- Активното вещество е линаглиптин
Всяка филмирана таблетка (таблетка) съдържа 5 mg линаглиптин.
- Другите съставки са:
Ядро на таблетката: манитол, прежелатинизирано нишесте (царевично), царевично нишесте, коповидон, магнезиев стеарат
Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), талк, макрогол (6000), железен оксид червен (E172).

Как изглежда Трајента и какво съдържа опаковката

- Трајента 5 mg таблетки са с размер 8 mm в диаметър, кръгли, светлочервени, филмирани таблетки с вдлъбнато релефно означение “D5” от едната страна и логото на Boehringer Ingelheim - от другата.
- Трајента се предлагат в перфорирани алуминий/алуминий еднодозови блистери от алуминиево фолио. Опаковките съдържат 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 и 120 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 194 00
Гърция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалните представители на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 2800

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
Latvijā 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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>