

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Trajenta 5 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje linagliptinum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle červená kulatá potahovaná tableta o průměru 8 mm s označením „D5“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Trajenta je indikován u dospělých s diabetem II. typu jako přídavná léčba k dietě a tělesnému cvičení ke zlepšení kontroly glykemie a to jako:

monoterapie

- je-li metformin nevhodný z důvodu nesnášenlivosti či je kontraindikován kvůli poruše funkce ledvin

kombinovaná terapie

- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky pro léčbu diabetu včetně inzulinu, jestliže tyto přípravky nedostačují k zajištění adekvátní kontroly glykemie (viz body 4.4, 4.5 a 5.1, kde jsou k dispozici údaje o různých kombinacích).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávka linagliptinu je 5 mg jednou denně. Pokud je linagliptin přidán k metforminu, dávkování metforminu je nutno zachovat a linagliptin podávat současně.

Pokud je linagliptin podáván v kombinaci se sulfonylureou nebo inzulinem, lze zvážit nižší dávku sulfonylurey nebo inzulinu za účelem snížení rizika vzniku hypoglykemie (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávky linagliptinu.

Porucha funkce jater

Studie farmakokinetiky naznačují, že není nutná úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater, ale klinické zkušenosti u takových pacientů chybí.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky s ohledem na věk.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost linagliptinu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Tablety lze užívat kdykoliv v průběhu dne spolu s jídlem nebo bez jídla. Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nelze užívat dvojitou dávku v týž den.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Linagliptin nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu nebo při léčbě diabetické ketoacidózy.

Hypoglykemie

Linagliptin samotný vykázal výskyt hypoglykemie srovnatelný s placebem.

V klinických studiích, ve kterých byl linagliptin součástí kombinované terapie spolu s léčivými přípravky, o kterých není známo, že by způsobovaly hypoglykémii (metformin), byl výskyt hypoglykemie hlášený s linagliptinem podobný výskytu hypoglykemie u pacientů užívajících placebo.

Když byl linagliptin přidán k sulfonyluree (k již existující léčbě metforminem), incidence hypoglykemie se oproti placebu zvýšil (viz bod 4.8).

O derivátech sulfonylurey a inzulínu je známo, že způsobují hypoglykémii. Z tohoto důvodu je nutná opatrnost, pokud je linagliptin užíván v kombinaci spolu se sulfonylureou a/nebo inzulínem. Lze zvážit snížení dávky sulfonylurey nebo inzulínu (viz bod 4.2).

Akutní pankreatitida

Používání inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. U pacientů užívajících linagliptin byla pozorována akutní pankreatitida. Ve studii kardiovaskulární a renální bezpečnosti (CARMELINA) s mediánem observačního období 2,2 let byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo. Pacienti musí být informováni o typických příznacích akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Trajenta ukončit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčbu přípravkem Trajenta není možné znovu zahájit. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba opatrnosti.

Bulózní pemfigoid

U pacientů užívajících linagliptin byl pozorován bulózní pemfigoid. Ve studii CARMELINA byl bulózní pemfigoid hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo. Při podezření na bulózní pemfigoid je třeba přípravek Trajenta vysadit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Hodnocení interakcí *in vitro*

Linagliptin je slabým kompetitivním a slabým až středně silným ireverzibilním inhibitorem izoenzymu CYP3A4, jiné CYP izoenzymy ale neinhibuje. Není induktorem CYP izoenzymů. Linagliptin je substrátem glykoproteinu P a slabě inhibuje glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu. Na základě těchto výsledků a studií interakcí *in vivo* je považováno za nepravděpodobné, že by linagliptin vedl k interakcím s jinými substráty P-gp.

Hodnocení interakcí *in vivo*

Účinky dalších léčivých přípravků na linagliptin

Klinické údaje popsané níže naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými přípravky je nízké.

Rifampicin: opakované podávání 5 mg linagliptinu s rifampicinem, silným induktorem glykoproteinu P a CYP3A4, vedlo k 39,6 % poklesu AUC respektive 43,8 % poklesu C_{\max} linagliptinu v rovnovážném stavu, a k přibližně o 30 % snížené inhibici DPP-4 v době minimálních koncentrací. Plného účinku linagliptinu v kombinaci se silnými induktory P-gp by tedy nemuselo být dosaženo, zvláště pokud jsou podávány dlouhodobě. Nebylo zkoumáno současné podávání s jinými silnými induktory glykoproteinu P a CYP3A4, jako jsou karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.

Ritonavir: současné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitoru glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a C_{\max} linagliptinu přibližně trojnásobně. Koncentrace nevázané látky, které jsou obvykle menší než 1 % terapeutické dávky linagliptinu, byly zvýšeny 4-5krát po současném podávání s ritonavirem. Simulace rovnovážných plazmatických koncentrací linagliptinu s ritonavirem a bez něj naznačily, že zvýšená expozice nebude spojena se zvýšenou akumulací. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Proto se neočekávají klinicky významné interakce s jinými inhibitory glykoproteinu P/CYP3A4.

Metformin: opakované podávání metforminu v dávce 850 mg třikrát denně současně s linagliptinem v dávce 10 mg jednou denně nevedlo u zdravých dobrovolníků ke klinicky významné změně farmakokinetiky linagliptinu.

Deriváty sulfonylurey: farmakokinetika rovnovážného stavu linagliptinu v dávce 5 mg se nezměnila současným podáním jednotlivé dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu).

Účinek linagliptinu na jiné léčivé přípravky

Jak je uvedeno níže, v klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje *in vivo* důkaz o nízké tendenci k vyvolání lékových interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a transportéry organických kationtů.

Metformin: opakované podávání linagliptinu v dávce 10 mg denně společně s 850 mg metforminu, který je substrátem transportéru organických kationtů, nemělo žádný významný účinek na farmakokinetiku metforminu u zdravých dobrovolníků. Proto není linagliptin inhibitorem transportu zprostředkovaného transportérem organických kationtů.

Deriváty sulfonylurey: opakované podávání linagliptinu v perorální dávce 5 mg společně s jednotlivou perorální dávkou 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu) vedlo ke klinicky nevýznamnému 14% snížení AUC i C_{\max} glibenklamidu. Protože glibenklamid je metabolizován primárně CYP2C9, tyto údaje také podporují závěr, že linagliptin není inhibitorem CYP2C9. Klinicky významné interakce se neočekávají s jinými deriváty sulfonylurey (například glipizidem, tolbutamidem a glimepiridem), které jsou podobně jako glibenklamid primárně eliminovány prostřednictvím CYP2C9.

Digoxin: podávání opakovaných denních dávek linagliptinu 5 mg spolu s opakovanými dávkami 0,25 mg digoxinu nemělo žádný účinek na farmakokinetiku digoxinu u zdravých dobrovolníků. Linagliptin tedy *in vivo* není inhibitorem transportu zprostředkovaného glykoproteinem P.

Warfarin: opakované denní dávky linagliptinu 5 mg nezměnily farmakokinetiku S(-) nebo R(+) warfarinu, který je substrátem CYP2C9, a to po podání warfarinu v jednorázové dávce.

Simvastatin: opakované denní dávky linagliptinu měly u zdravých dobrovolníků minimální účinek na farmakokinetiku rovnovážného stavu simvastatinu, jenž je citlivým substrátem CYP3A4. Po podávání supratherapeutické dávky 10 mg linagliptinu současně se 40 mg simvastatinu denně po dobu 6 dní se plazmatická AUC simvastatinu zvýšila o 34 %, plazmatická C_{\max} o 10 %.

Perorální antikoncepční prostředky: současné podávání s 5 mg linagliptinu nezměnilo farmakokinetiku rovnovážného stavu levonorgestrelu nebo ethinylestradiolu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Užívání linagliptinu u těhotných žen nebylo studováno. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání linagliptinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování linagliptinu a jeho metabolitů do mateřského mléka. Riziko pro kojene dítě nelze vyloučit. Po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro kojící ženu je třeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo pozastavit či ukončit léčbu linagliptinem.

Fertilita

S linagliptinem nebyly provedeny žádné studie účinků na fertilitu u lidí. Studie na zvířatech nesvědčí pro přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud jde o fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Linagliptin nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie, zejména při kombinaci s deriváty sulfonylurey a/nebo inzulinem.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

V souhrnné analýze placebem kontrolovaných studií byla celková incidence nežádoucích účinků u pacientů léčených placebem podobný linagliptinu v dávce 5 mg (63,4 % versus 59,1 %). Přerušení terapie z důvodu nežádoucích příhod bylo vyšší u pacientů užívajících placebo v porovnání s linagliptinem 5 mg (4,3 % versus 3,4 %).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla „hypoglykemie“ pozorovaná při trojkombinaci linagliptin plus metformin plus sulfonylurea, a to ve 14,8 % oproti 7,6 % při placebu.

V placebem kontrolovaných studiích 4,9 % pacientů hlásilo „hypoglykemií“ jako nežádoucí účinek linagliptinu. U 4,0 % pacientů byla hypoglykemie mírná, u 0,9 % středně závažná a u 0,1 % byla klasifikována jako závažné intenzity. Pankreatitida byla hlášena častěji u pacientů randomizovaných k linagliptinu (7 případů na 6580 pacientů užívajících linagliptin versus 2 případy na 4383 pacientů užívajících placebo).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Vzhledem k dopadu vstupní terapie na nežádoucí účinky (například na výskyt hypoglykemií), bylo analyzování nežádoucích účinků založeno na příslušných léčebných režimech (monoterapie, přidání k metforminu, přidání k metforminu plus derivátu sulfonylurey a přidání k inzulinu).

Placebem kontrolované studie zahrnovaly klinická hodnocení, ve kterých byl linagliptin podáván jako

- monoterapie s krátkodobým trváním v délce až 4 týdnů
- monoterapie s trváním \geq 12 týdnů
- přídatná léčba k metforminu
- přídatná léčba k metforminu a derivátu sulfonylurey
- přídatná léčba k metforminu a empagliflozinu
- přídatná léčba k inzulinu s metforminem nebo bez metforminu

Nežádoucí účinky v níže uvedené tabulce (viz tabulka 1), které byly hlášeny u pacientů užívajících 5 mg linagliptinu ve dvojité zaslepených studiích ve formě monoterapie nebo přídatné terapie, jsou prezentovány a rozděleny podle tříd orgánových systémů a MedDRA preferovaných termínů.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle absolutní četnosti výskytu. Četnosti výskytu jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$) nebo není známo (z dostupných údajů je nelze určit).

Tabulka 1 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů léčených linagliptinem 5 mg denně v monoterapii nebo ve formě přídavné terapie v klinickém hodnocení a ze zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Třída orgánového systému Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucích účinků
Infekce a infestace	
Nasofaryngitida	méně časté
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita (například bronchiální hyperreaktivita)	méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	
Hypoglykemie ¹	velmi časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Kašel	méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Pankreatitida	vzácné [#]
Zácpa ²	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Angioedém*	vzácné
Kopřivka*	vzácné
Vyrážka*	méně časté
Bulózní pemfigoid	vzácné [#]
Vyšetření	
Zvýšení amylázy	méně časté
Zvýšení lipázy**	časté

* Na základě zkušenosti po uvedení přípravku na trh

** Na základě zvýšení lipázy nad >3násobek ULN pozorované v klinických hodnoceních

[#] Na základě studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA), viz také níže

¹ Nežádoucí účinek pozorovaný u kombinace s metforminem a deriváty sulfonylurey

² Nežádoucí účinek pozorovaný u kombinace s inzulínem

Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

Ve studii CARMELINA byla hodnocena kardiovaskulární a renální bezpečnost linagliptinu v porovnání s placebem u pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným makrovaskulárním nebo renálním onemocněním v anamnéze (viz bod 5.1). Do studie bylo zařazeno 3494 pacientů léčených linagliptinem (5 mg) a 3485 pacientů užívajících placebo. Oba typy léčby byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA_{1c} a na KV rizikové faktory. Celková incidence nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků byla u pacientů užívajících linagliptin podobná jako u pacientů užívajících placebo. Bezpečnostní údaje z této studie byly ve shodě s dříve známým bezpečnostním profilem linagliptinu.

U léčené populace byly závažné hypoglykemické příhody (vyžadující pomoc) hlášeny u 3,0 % pacientů užívajících linagliptin a u 3,1 % pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří při vstupu do studie užívali sulfonylureu, byla incidence závažné hypoglykemie 2,0 % u pacientů léčených linagliptinem a 1,7 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů léčených při vstupu do studie inzulinem byla incidence závažné hypoglykemie 4,4 % u pacientů léčených linagliptinem a 4,9 % u pacientů užívajících placebo.

V celém observačním období byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo.

Bulózní pemfigoid byl ve studii CARMELINA hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Symptomy

Během kontrolovaných klinických studií u zdravých jedinců byly obecně dobře tolerovány jednotlivé dávky až do 600 mg linagliptinu (což odpovídá 120násobku doporučené dávky). U lidí nejsou žádné zkušenosti s dávkami nad 600 mg.

Terapie

V případě předávkování je vhodné provést obvyklá podpůrná opatření, například odstranit nevstřebané léčivo z gastrointestinálního traktu, zajistit klinické monitorování a zahájit klinická opatření, pokud jsou nutná.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4), ATC kód: A10BH05

Mechanismus účinku

Linagliptin je inhibítozem enzymu DPP-4 (dipeptidyl-peptidáza 4, EC 3.4.14.5), enzymu, který je zapojen do inaktivace hormonů inkretinů GLP-1 (glucagon-like peptid-1) a GIP (glukózo-dependentní inzulinotropní peptid). Tyto hormony jsou enzymem DPP-4 rychle degradovány. Oba inkretiny jsou zapojeny do fyziologické regulace homeostázy glukózy. Inkretiny se v průběhu dne vylučují na nízké bazální úrovni a jejich hladiny se zvyšují okamžitě po příjmu jídla. GLP-1 a GIP zvyšují biosyntézu inzulinu a jeho sekreci z beta buněk pankreatu za přítomnosti normální či zvýšené hladiny glukózy v krvi. Vedle toho GLP-1 také snižuje sekreci glukagonu z pankreatických alfa buněk, což má za

následek pokles výdeje glukózy z jater. Linagliptin se velmi efektivně a reverzibilně váže na DPP-4 a tím vede k setrvalému zvýšení a prodloužení hladin aktivních inkretinů. Linagliptin v závislosti na glukóze zvyšuje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu, čímž vede k celkovému zlepšení glukózové homeostázy. Linagliptin se váže na DPP-4 selektivně a *in vitro* vykazuje > 10000násobnou selektivitu oproti aktivitě DPP-8 nebo DPP-9.

Klinická účinnost a bezpečnost

K hodnocení účinnosti a bezpečnosti bylo provedeno 8 randomizovaných kontrolovaných studií fáze III zahrnujících 5239 pacientů s diabetem II. typu, z kterých bylo 3319 léčeno linagliptinem. Tyto studie zahrnovaly 929 pacientů ve věku 65 let či starších, kteří užívali linagliptin. Také zde bylo 1238 pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin a 143 pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin, kteří byli léčeni linagliptinem. Linagliptin jednou denně vedl ke klinicky významnému zlepšení kontroly glykemie, aniž by došlo ke klinicky významné změně tělesné hmotnosti. Snížení glykosylovaného hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}) bylo podobné napříč různými podskupinami včetně podskupin podle pohlaví, věku, poruchy funkce ledvin a indexu tělesné hmotnosti (BMI). Vyšší výchozí HbA_{1c} byl spojen s výraznějším poklesem HbA_{1c}. V souhrnných studiích byl významný rozdíl ve snížení HbA_{1c} mezi pacienty asijské rasy (0,8 %) a pacienty bílé rasy (0,5 %).

Linagliptin v monoterapii u pacientů, kteří nejsou vhodni k léčbě metforminem

Účinnost a bezpečnost linagliptinu v monoterapii byla hodnocena v dvojité zaslepené placebem kontrolované studii o délce 24 týdnů. Léčba linagliptinem v dávce 5 mg jednou denně vedla k významnému zlepšení HbA_{1c} (změna -0,69 % ve srovnání s placebem) u pacientů s výchozí hodnotou HbA_{1c} přibližně 8 %. Linagliptin také vykázal ve srovnání s placebem významné zlepšení hodnot glukózy v plazmě nalačno (FPG) a za 2 hodiny postprandiálně (PPG). Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii v délce 18 týdnů byla účinnost a bezpečnost linagliptinu v monoterapii hodnocena také u pacientů, u kterých je terapie metforminem nevhodná z důvodu nesnášenlivosti nebo kontraindikována kvůli poškození ledvin. Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} (změna -0,57 % ve srovnání s placebem) z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,09 %. Linagliptin také vykázal ve srovnání s placebem významné zlepšení hodnot glukózy v plazmě nalačno (FPG). Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba.

Linagliptin jako přídavná léčba k terapii metforminem

Účinnost a bezpečnost linagliptinu v kombinaci s metforminem byla hodnocena ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii v délce 24 týdnů. Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} (změna -0,64 % ve srovnání s placebem) z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8 %. Linagliptin také vykázal ve srovnání s placebem významné zlepšení hodnot glukózy v plazmě nalačno (FPG) a za 2 hodiny postprandiálně (PPG). Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba.

Linagliptin jako přídavná léčba ke kombinované terapii metforminem a sulfonylureou

Byla provedena placebem kontrolovaná studie v délce 24 týdnů ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti linagliptinu v dávce 5 mg oproti placebo u pacientů nedostatečně léčených kombinací metforminu a sulfonylurey. Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} (změna -0,62 % ve srovnání s placebem) z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,14 %. Linagliptin také u pacientů ve srovnání s placebem vykázal významné zlepšení hodnot glukózy v plazmě nalačno (FPG) a za 2 hodiny postprandiálně (PPG).

Linagliptin jako přídavná léčba ke kombinované terapii metforminem a empagliflozinem

U pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a empagliflozinem (10 mg (n = 247) nebo 25 mg (n = 217)) vedla 24 týdenní léčba přídavnou terapií 5 mg linagliptinu k upraveným průměrným snížením HbA_{1c} vůči výchozímu stavu o -0,53 % (významný rozdíl oproti přidanému placebo -0,32 % (95% CI -0,52; -0,13), respektive -0,58 % (významný rozdíl oproti přidanému placebo -0,47 % (95% CI -0,66; -0,28)). V porovnání s placebem dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů s výchozí HbA_{1c} ≥7,0 % léčených linagliptinem 5 mg cílového HbA_{1c} <7 %.

Linagliptin jako přídavná léčba k terapii inzulinem

Účinnost a bezpečnost přidání linagliptinu 5 mg k samotnému inzulinu nebo v kombinaci s metforminem a/nebo pioglitazonem byla hodnocena ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii v délce 24 týdnů. Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} (změna -0,65 % ve srovnání s placebem) z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,3 %. Linagliptin také vykázal ve srovnání s placebem významné zlepšení hodnot glukózy v plazmě nalačno (FPG) a větší část pacientů dosáhla cílového HbA_{1c} < 7,0 %. Toho bylo dosaženo při stabilní dávce inzulinu (40,1 IU). Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila. Vliv na plazmatické lipidy byl zanedbatelný. Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placebo (22,2 % linagliptin; 21,2 % placebo).

24měsíční data o linagliptinu jako přídavné léčbě k metforminu ve srovnání s glimepiridem

Ve studii srovnávající účinnost a bezpečnost přidání linagliptinu 5 mg nebo glimepiridu (průměrná dávka 3 mg) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při monoterapii metforminem, byla průměrná snížení HbA_{1c} u linagliptinu -0,16 % (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 7,69 %) a -0,36 % u glimepiridu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 7,69 %), přičemž průměrný léčebný rozdíl byl 0,20 % (97,5 % interval spolehlivosti: 0,09; 0,299). Výskyt hypoglykemie ve skupině linagliptinu (7,5 %) byl významně nižší než ve skupině glimepiridu (36,1 %). U pacientů léčených linagliptinem došlo k významnému průměrnému snížení tělesné hmotnosti od výchozích hodnot ve srovnání s významným nárůstem tělesné hmotnosti u pacientů léčených glimepiridem (-1,39 oproti +1,29 kg).

Linagliptin jako přídavná léčba u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, 12týdenní placebem kontrolovaná data (neměnná vstupní terapie) a 40týdenní placebem kontrolované pokračování studie (upravovaná vstupní terapie)

Účinnost a bezpečnost linagliptinu oproti placebo byla také hodnocena u pacientů s diabetem II. typu se závažnou poruchou funkce ledvin ve dvojité zaslepené studii. Studie trvala 12 týdnů a během ní vstupní terapie glykemie zůstaly neměnné. Většina pacientů (80,5 %) dostávala jako vstupní terapii inzulin samotný nebo v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky jako je sulfonylurea, glinid a pioglitazon. Dále následovalo 40týdenní pokračování studie, na jehož počátku bylo povoleno upravit dávkování antidiabetik.

Linagliptin vedl k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} (změna -0,59 % ve srovnání s placebem po 12 týdnech) z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,2 %. Pozorovaný rozdíl hodnot HbA_{1c} oproti placebo byl po 52 týdnech 0,72 %.

Skupiny se mezi sebou významně nelišily v tělesné hmotnosti subjektů. Pozorovaný výskyt hypoglykemie byl u pacientů léčených linagliptinem vyšší než u placebo z důvodu nárůstu asymptomatických hypoglykemických nežádoucích příhod. V závažných hypoglykemických nežádoucích příhodách nebyl mezi skupinami rozdíl.

Linagliptin jako přídavná léčba u starších lidí (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu

Účinnost a bezpečnost linagliptinu u starších lidí (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu byla hodnocena v dvojité zaslepené studii s trváním 24 týdnů. Pacienti užívali metformin a/nebo sulfonylureu a/nebo inzulin jako již existující léčbu. Dávkování již existujících antidiabetických léčivých přípravků bylo udržováno stabilní během prvních 12 týdnů, poté byly povoleny úpravy této léčby. Linagliptin vedl k významnému zlepšení HbA_{1c} (-0,64 % změna ve srovnání s placebem po 24 týdnech), z průměrného výchozího stavu HbA_{1c} 7,8 %. Ve srovnání s placebem linagliptin také vykázal významné zlepšení hodnot plazmatické glykemie nalačno (FPG). Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

CARMELINA byla randomizovaná studie u 6979 pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným makrovaskulárním nebo renálním onemocněním v anamnéze u pacientů léčených linagliptinem 5 mg (3494) nebo užívajících placebo (3485), které byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA_{1c}, na KV rizikové faktory a na renální onemocnění. Hodnocená populace zahrnovala 1211 (17,4 %) pacientů ve věku ≥75 let a 4348 (62,3 %) pacientů s poruchou ledvin. Přibližně 19 % populace mělo eGFR ≥45 až <60 ml/min/1,73 m², 28 % populace mělo eGFR

≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 15 % mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Průměrná hodnota HbA_{1c} při vstupu do studie byla 8,0 %.

Studie byla navržena k průkazu non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí nebo nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE). Renální složený cílový parametr byl definován jako úmrtí z renálních příčin nebo dlouhotrvající konečné stadium onemocnění ledvin nebo dlouhotrvající snížení eGFR o 40 % nebo více.

Po dobu sledování s mediánem 2,2 let nezvyšoval linagliptin po přidání k běžné léčbě riziko závažných kardiovaskulárních příhod či renálních příhod. Nebylo zvýšené riziko hospitalizace pro srdeční selhání, což byl další posuzovaný cílový parametr porovnávaný s běžnou léčbou bez linagliptinu u pacientů s diabetem II. typu (viz tabulka 2).

Tabulka 2 Kardiovaskulární a renální výsledky podle léčebných skupin ve studii CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	
Počet pacientů	3494		3485		
Primární KV složený cílový parametr (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundární renální složený cílový parametr (úmrtí z renálních příčin, ESRD, dlouhotrvající pokles eGFR o 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Celková mortalita	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Úmrtí z KV příčin	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizace pro srdeční selhání	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY=pacient-roky

** Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3

V analýzách progresu albuminurie (změna z normoalbuminurie na mikro- nebo makroalbuminurii nebo z mikroalbuminurie na makroalbuminurii) byl odhadovaný poměr rizik u linagliptinu v porovnání s placebem 0,86 (95% CI 0,78; 0,95).

Studie kardiovaskulární bezpečnosti linagliptinu (CAROLINA)

CAROLINA byla randomizovaná studie u 6033 pacientů s diabetem II. typu s časným nástupem a se zvýšeným KV rizikem nebo zjištěnými komplikacemi léčených linagliptinem 5 mg (3023) nebo glimepiridem 1-4 mg (3010) přidaným k běžné léčbě (včetně základní léčby metforminem u 83 % pacientů) cílené na místní standardy HbA_{1c} a na KV rizikové faktory. Průměrný věk byl u hodnocené populace 64 let, přičemž bylo zahrnuto 2030 (34 %) pacientů ve věku ≥ 70 let. Hodnocená populace zahrnovala 2089 (35 %) pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a 1130 (19 %) pacientů s poruchou funkce ledvin a s eGFR < 60 ml/min/1,73m² ve výchozím stavu. Průměrný HbA_{1c} byl ve výchozím stavu 7,15 %.

Studie byla navržena k průkazu non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí nebo nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE).

Po dobu sledování s mediánem 6,25 let nezvyšoval linagliptin v porovnání s glimepiridem riziko závažných kardiovaskulárních příhod (viz tabulka 3). Výsledky byly konzistentní u pacientů léčených s použitím i bez použití metforminu.

Tabulka 3 Závažné kardiovaskulární příhody (MACE) a mortalita podle léčebných skupin ve studii CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	
Počet pacientů	3023		3010		
Primární KV složený cílový parametr (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Celková mortalita	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Úmrtí z KV příčin	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizace pro srdeční selhání	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY=pacient-roky

** Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3

Po celou dobu léčby (medián trvání léčby byl 5,9 roku) byl podíl pacientů se středně závažnou nebo závažnou hypoglykemií 6,5 % u linagliptinu oproti 30,9 % u glimepiridu, závažná hypoglykemie se vyskytla u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem oproti 2,2 % pacientů léčených glimepiridem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s linagliptinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u diabetu II. typu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika linagliptinu byla rozsáhle prozkoumána u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem II. typu. Po perorálním podání dávky 5 mg zdravým dobrovolníkům nebo pacientům se linagliptin rychle vstřebal, vrcholová plazmatická koncentrace (medián T_{max}) se objevila za 1,5 hodiny po podání dávky.

Koncentrace linagliptinu v plazmě klesá trifázicky s dlouhým terminálním poločasem (terminální poločas linagliptinu delší než 100 hodin), což je dáno zejména saturabilní těsnou vazbou linagliptinu na DPP-4 a nepřispívá k akumulaci léčivého přípravku. Jak bylo zjištěno při perorálním podávání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu, efektivní poločas pro akumulaci linagliptinu je přibližně 12 hodin. Při podávání 5 mg linagliptinu jednou denně je plazmatických koncentrací rovnovážného stavu dosaženo třetí dávkou. Plazmatická AUC linagliptinu se zvýšila přibližně o 33 % po 5 mg dávkách v rovnovážném stavu ve srovnání s první dávkou. Intraindividuální respektive interindividuální koeficienty variace AUC linagliptinu byly malé (12,6 % respektive 28,5 %). Vzhledem k vazbě linagliptinu na DPP-4, která je závislá na koncentraci, není farmakokinetika linagliptinu na základě celkové expozice lineární. Ve skutečnosti se celková plazmatická AUC linagliptinu zvýšila méně než úměrně dávce, zatímco nevázaná AUC se zvýšila zhruba úměrně dávce. Farmakokinetika linagliptinu se obecně podobala u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem II. typu.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost linagliptinu je přibližně 30 %. Současný příjem potravy s vysokým obsahem tuku vedl k prodloužení času do dosažení C_{\max} o 2 hodiny a ke snížení C_{\max} o 15 %, ale nebyl pozorován žádný vliv na $AUC_{0-72\text{hod}}$. Není očekáván žádný klinicky významný efekt změn C_{\max} a T_{\max} ; z tohoto důvodu je možné linagliptin užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Následkem vazby v tkáních je průměrný zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu po jednotlivé intravenózní dávce 5 mg linagliptinu zdravým jedincům přibližně 1110 litrů, což svědčí o tom, že je linagliptin ve značné míře distribuován do tkání. Vazba linagliptinu na proteiny plazmy je závislá na koncentraci, klesá z asi 99 % při 1 nmol/l k 75-89 % při ≥ 30 nmol/l, což odráží saturaci vazby k DPP-4 se stoupající koncentrací linagliptinu. Ve vysokých koncentracích, kdy je DPP-4 plně saturována, se 70-80 % linagliptinu vázalo na jiné plazmatické bílkoviny než DPP-4, z čehož plyne, že 30-20 % bylo v plazmě nevázáno.

Biotransformace

Po perorální dávce 10 mg [^{14}C]linagliptinu bylo přibližně 5 % radioaktivity vyloučeno do moči. Metabolismus hraje ve vylučování linagliptinu podřadnou roli. Byl detekován jeden hlavní metabolit s relativní expozicí 13,3 % linagliptinu v rovnovážném stavu, a bylo zjištěno, že je farmakologicky neúčinný a tak nepřispívá k plazmatické inhibiční aktivitě linagliptinu vůči DPP-4.

Eliminace

Po perorální dávce 10 mg [^{14}C] linagliptinu zdravým jedincům bylo přibližně 85 % podané radioaktivity vyloučeno stolicí (80 %) nebo močí (5 %) během 4 dnů dávkování. Renální clearance v rovnovážném stavu byla přibližně 70 ml/min.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Byla provedena otevřená studie s podáváním opakovaných dávek ke zhodnocení farmakokinetiky linagliptinu (dávka 5 mg) u pacientů s různým stupněm renální insuficience ve srovnání s normálními zdravými kontrolními subjekty. Studie zahrnovala pacienty s renální insuficiencí, která byla klasifikována na základě clearance kreatininu jako lehká (50 až < 80 ml/min), středně těžká (30 až < 50 ml/min) a těžká (< 30 ml/min), stejně jako zahrnovala pacienty v konečném stádiu onemocnění ledvin léčené hemodialýzou. Vedle toho byli pacienti s diabetem II. typu s těžkou poruchou funkce ledvin (< 30 ml/min) srovnáváni s pacienty s diabetem II. typu s normální funkcí ledvin. Clearance kreatininu byla stanovena jako 24hodinová clearance kreatininu v moči nebo odhadnuta ze sérového kreatininu pomocí vzorce podle Cockcrofta-Gaulta. $\text{CrCl} = (140 - \text{věk}) \times \text{tělesná hmotnost} / 72 \times \text{kreatinin v séru}$ [$\times 0,85$ u žen], kde věk je v letech, tělesná hmotnost v kg a kreatinin v séru v mg/dl. Za podmínek rovnovážného stavu byla expozice vůči linagliptinu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin srovnatelná se zdravými jedinci. Při středně těžké poruše funkce ledvin bylo pozorováno nevýrazné asi 1,7násobné zvýšení expozice ve srovnání s kontrolou. Expozice u pacientů s diabetem II. typu s těžkou poruchou funkce ledvin byla zvýšena asi 1,4násobně ve srovnání s pacienty s diabetem II. typu s normální funkcí ledvin. Předpovědi AUC linagliptinu za rovnovážného stavu u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin svědčily o srovnatelné expozici jako u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin. Vedle toho se neočekává, že by byl linagliptin odstraňován v terapeuticky významném stupni hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Proto není nutná žádná úprava dávkování linagliptinu u pacientů s jakýmkoliv stupněm renální insuficience.

Porucha funkce jater

U pacientů nediabetiků s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (podle klasifikace Child-Pugh), byly průměry AUC a C_{\max} linagliptinu podobné jako u zdravých párových kontrol po podání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu. Není navrhována žádná úprava dávkování linagliptinu u pacientů diabetiků s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater.

Index tělesné hmotnosti (BMI)

Není nutná žádná úprava dávkování na základě BMI. BMI neměl žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku linagliptinu podle analýzy populační farmakokinetiky z dat fáze I a fáze II. Klinické studie před udělením rozhodnutí o registraci byly provedeny až do BMI rovnajícímu se 40 kg/m².

Pohlaví

Není nutná žádná úprava dávkování na základě příslušnosti k pohlaví. Příslušnost k pohlaví neměla žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku linagliptinu podle analýzy populační farmakokinetiky z dat fáze I a fáze II.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování na základě věku až do 80 let, protože věk neměl klinicky významný dopad na farmakokinetiku linagliptinu podle analýzy populační farmakokinetiky z dat fáze I a fáze II. Starší jedinci (65 až 80 let; nejstarším pacientům bylo 78 let) měli srovnatelné plazmatické koncentrace linagliptinu s mladšími jedinci.

Pediatrická populace

Pediatrická studie fáze 2 hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku linagliptinu v dávce 1 mg a 5 mg u dětí a dospívajících ve věku ≥ 10 až < 18 let s diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly konzistentní s parametry zjištěnými u dospělých subjektů. Byla prokázána superiorita linagliptinu v dávce 5 mg oproti dávce 1 mg s ohledem na minimální inhibici DPP-4 (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) a numericky vyšší redukce s ohledem na upravenou průměrnou změnu HbA_{1c} (-0,63 % vs. -0,48 %, nevýznamné) od výchozího stavu. V důsledku omezeného souboru dat mají být výsledky interpretovány s opatrností.

Rasa

Není nutná žádná úprava dávkování na základě rasy. Příslušnost k rase neměla žádný zjevný vliv na plazmatické koncentrace linagliptinu podle složené analýzy dostupných farmakokinetických údajů zahrnujících pacienty bělošského, hispánského, afrického a asijského původu. Vedle toho byly zjištěny podobné farmakokinetické charakteristiky linagliptinu v příslušných studiích fáze I u zdravých japonských, čínských a bělošských dobrovolníků.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Játra, ledviny a gastrointestinální trakt jsou hlavními cílovými orgány toxicity u myši a potkanů při opakovaném podávání dávek linagliptinu 300násobně vyšších než je expozice u lidí.

U potkanů byly pozorovány účinky na reprodukční orgány, štítnou žlázu a lymfoidní orgány při více než 1500násobku expozice u lidí. Při středních dávkách byly pozorovány u psů silné pseudoalergické reakce druhotně způsobující změny kardiovaskulární a byly považovány za specifické pro psy. Játra, ledviny, žaludek, reprodukční orgány, brzlík, slezina a lymfatické uzliny byly cílovými orgány toxicity u opic druhu *Cynomolgus* při více než 450násobku expozice u lidí. Při více než 100násobku expozice u lidí byla hlavním nálezem u těchto opic iritace žaludku.

Linagliptin a jeho hlavní metabolit nevykázaly genotoxický potenciál.

Dvouleté perorální studie kancerogenity u potkanů a myši neodhalily žádný důkaz kancerogenity u potkanů a samců myši. Významně vyšší výskyt maligního lymfomu pouze u samic myši při nejvyšší dávce (> 200 násobek expozice u lidí) není považován za významný pro člověka (vysvětlení: ne ve vztahu k léčbě, ale díky vysoce variabilní výchozí incidenci). Na základě těchto studií nejsou žádné obavy z kancerogenity u lidí.

Dávka, při které ještě nebylo možno pozorovat nežádoucí účinky (NOAEL) pro fertilitu, časný embryonální vývoj a teratogenitu u potkanů byla určena na > 900 násobek expozice u lidí. NOAEL pro toxicitu mateřskou, toxicitu embryofetální a toxicitu u potomstva potkanů, byla 49násobkem expozice u lidí. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky u králíků při > 1000 násobku expozice u lidí. NOAEL ve výši 78násobku expozice u lidí byl odvozen pro embryofetální toxicitu u králíků a pro mateřskou toxicitu byla NOAEL 2,1násobkem expozice u lidí. Proto se považuje za nepravděpodobné, že linagliptin ovlivňuje reprodukci při terapeutických expozicích u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Mannitol
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Kukuřičný škrob
Kopovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Makrogol 6000
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Perforované Al/Al jednodávkové blistry v krabičce obsahující 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 a 120 x 1 potahovanou tabletu.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. srpna 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trajenta 5 mg potahované tablety
linagliptinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje linagliptinum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta
14 x 1 potahovaná tableta
28 x 1 potahovaná tableta
30 x 1 potahovaná tableta
56 x 1 potahovaná tableta
60 x 1 potahovaná tableta
84 x 1 potahovaná tableta
90 x 1 potahovaná tableta
98 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta
120 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Trajenta 5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY (PERFOROVANÉ)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Trajenta 5 mg tablety
linagliptinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Trajenta 5 mg potahované tablety linagliptinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Trajenta a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trajenta užívat
3. Jak se přípravek Trajenta užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Trajenta uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Trajenta a k čemu se používá

Trajenta obsahuje léčivou látku linagliptin, který patří do skupiny léků nazývaných „perorální antidiabetika“. Perorální antidiabetika se užívají k léčbě vysoké hladiny krevního cukru. Pomáhají v těle snížit hladinu cukru v krvi.

Trajenta se používá u dospělých lidí trpících cukrovkou II. typu (diabetes mellitus), pokud nelze toto onemocnění řádně kontrolovat samotným podáním jednoho perorálního antidiabetického léčivého přípravku (metformin nebo deriváty sulfonylurey) nebo dietou a tělesným cvičením. Přípravek Trajenta lze užívat společně s jinými antidiabetiky, jako je metformin, deriváty sulfonylurey (jako je například glimepirid, glipizid), empagliflozin nebo inzulin.

Je důležité stále dodržovat rady týkající se diety a cvičení, které jste dostali od Vašeho lékaře nebo zdravotní sestry.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Trajenta užívat

Neužívejte přípravek Trajenta

- jestliže jste alergický(á) na linagliptin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Trajenta se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- trpíte cukrovkou I. typu (ve Vašem těle se netvoří žádný inzulin) nebo diabetickou ketoacidózou (komplikace cukrovky s vysokou hladinou krevního cukru, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, pocitem na zvracení nebo zvracením). Přípravek Trajenta nesmí být používán k léčbě těchto stavů.

- užíváte antidiabetika známá jako „deriváty sulfonylurey“ (jako je například glimepirid, glipizid); lékař u Vás možná bude chtít snížit dávku derivátů sulfonylurey, jestliže ji užíváte společně s přípravkem Trajenta, aby u Vás nedošlo k přílišnému snížení hladiny krevního cukru.
- jste měl(a) alergickou reakci na jakékoliv jiné léky, které užíváte ke kontrole množství cukru v krvi.
- trpíte nebo jste někdy trpěl(a) onemocněním slinivky břišní.

Pokud máte příznaky akutního zánětu slinivky břišní, jako jsou přetrvávající, silné bolesti břicha, musíte se poradit s lékařem.

Jestliže zjistíte tvorbu puchýřů na kůži, může se jednat o známku onemocnění označovaného jako bulózní pemfigoid. Lékař Vás možná vyzve, abyste přípravek Trajenta přestal(a) užívat.

Diabetické kožní léze jsou častou komplikací cukrovky. Doporučujeme řídit se instrukcemi pro péči o kůži a nohy, které dostáváte od svého lékaře či zdravotní sestry.

Děti a dospívající

Přípravek Trajenta se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Trajenta

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména musíte oznámit svému lékaři, jestliže užíváte léky obsahující některou z následujících léčivých látek:

- Karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin. Tyto léky mohou být podávány ke zvládnutí záchvatů (křečí) nebo chronické bolesti.
- Rifampicin. To je antibiotikum používané k léčbě infekcí, jako je tuberkulóza.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda přípravek Trajenta poškozuje nenarozené dítě. Proto je lepší se užívání přípravku Trajenta vyvarovat, pokud jste těhotná.

Není známo, zda přípravek Trajenta přechází u lidí do mateřského mléka. Váš lékař musí rozhodnout, zda ukončit kojení, nebo ukončit/přerušit léčbu přípravkem Trajenta.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Trajenta nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Užívání přípravku Trajenta v kombinaci s léčivými přípravky, které se nazývají deriváty sulfonylurey a/nebo s inzulínem, může způsobovat příliš nízké hladiny krevního cukru (hypoglykémii), která může ovlivňovat Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje nebo pracovat bez bezpečného zajištění. Je však možné doporučit častější testování krevní glukózy, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie, zvláště v případech, kdy je přípravek Trajenta kombinován s derivátem sulfonylurey a/nebo inzulínem.

3. Jak se přípravek Trajenta užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Trajenta je jedna 5 mg tableta jednou denně.

Přípravek Trajenta můžete užívat s jídlem i bez jídla.

Lékař Vám může předepsat přípravek Trajenta společně s dalšími perorálními antidiabetiky. Nezapomeňte užívat všechny léky podle doporučení Vašeho lékaře k dosažení nejlepších výsledků pro Vaše zdraví.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Trajenta, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku Trajenta, než jste měl(a), poraďte se ihned se svým lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Trajenta

- Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku Trajenta, užijte ji, jakmile si na ni vzpomenete. Pokud však téměř nastal čas pro užití následující dávky, zapomenutou dávku vynechte.
- Nezdvoujnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Nikdy neužívejte dvě dávky ve stejný den.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Trajenta

Nepřerušujte užívání přípravku Trajenta bez předchozí rady s lékařem. Vaše hladiny krevního cukru se mohou zvýšit, jestliže přípravek Trajenta přestanete užívat.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé příznaky vyžadují okamžitý zásah lékaře

Musíte okamžitě přestat užívat přípravek Trajenta a vyhledat lékaře, jestliže se u Vás objeví následující příznaky nízké hladiny krevního cukru: třes, pocení, úzkost, rozmazané vidění, brnění rtů, bledost, změny nálady nebo zmatenost (hypoglykemie). Hypoglykemie (četnost výskytu: velmi časté; může se vyskytovat u více než 1 člověka z 10) je nežádoucí účinek zjištěný v situacích, kdy je přípravek Trajenta užíván společně s metforminem a derivátem sulfonylurey.

U některých pacientů se vyskytly alergické reakce (přecitlivělost; četnost výskytu: méně časté, mohou se vyskytovat až u 1 člověka ze 100), pokud byl přípravek Trajenta užíván samotný nebo v kombinaci s jinými léčivými přípravky k léčbě diabetu, které mohou být závažné, včetně sípání a zkráceného dechu (zvýšená reaktivita průdušek; četnost výskytu: není známá, z dostupných údajů nelze četnost určit). U některých pacientů se vyskytla kožní vyrážka (četnost výskytu: méně častá), kopřivka (četnost výskytu: vzácná, mohou se vyskytovat až u 1 člověka z 1000) a otoky obličej, rtů, jazyka a hrdla, které mohou způsobovat potíže s dýcháním nebo polykáním (angioedém; četnost výskytu: vzácná). Pokud se u Vás objeví nějaký příznak onemocnění uvedený výše, přestaňte užívat přípravek Trajenta a ihned vyhledejte svého lékaře. Lékař Vám může předepsat přípravky na léčbu alergické reakce a změnit léčivé přípravky na cukrovku (diabetes).

U některých pacientů se při užívání samotného přípravku Trajenta nebo v kombinaci s jinými léky k léčbě diabetu vyskytl zánět slinivky břišní (pankreatitida; četnost výskytu: vzácná, může se vyskytovat až u 1 člověka z 1000).

PŘESTAŇTE užívat přípravek Trajenta a ihned kontaktujte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

- Silná a přetrvávající bolest břicha (v oblasti žaludku), která může vystřelovat až do zad, a pocit na zvracení a zvracení, neboť by se mohlo jednat o příznak zánětu slinivky břišní (pankreatitida).

U některých pacientů se vyskytly následující nežádoucí účinky při užívání samotného přípravku Trajenta nebo v kombinaci s jinými léky k léčbě diabetu:

- Časté: zvýšená hladina lipázy v krvi.

- Méně časté: zánět v nose nebo v hrdle (nasofaryngitida), kašel, zácpa (v kombinaci s inzulinem), zvýšená hladina amylázy v krvi.
- Vzácné: tvorba puchýřů na kůži (bulózní pemfigoid).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku

5. Jak přípravek Trajenta uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru a krabičce za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Neužívejte přípravek Trajenta, jestliže je obal poškozený nebo nese známky, které svědčí o tom, že s ním bylo manipulováno.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Trajenta obsahuje

- Léčivou látkou je linagliptinum.
Jedna potahovaná tableta obsahuje linagliptinum 5 mg.
- Pomocnými látkami jsou
Jádro tablety: mannitol, předbobtnalý kukuřičný škrob, kukuřičný škrob, kopovidon, magnesium-stearát
Potahová vrstva tablety: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), mastek, makrogol 6000, červený oxid železitý (E172)

Jak přípravek Trajenta vypadá a co obsahuje toto balení

- Trajenta 5 mg jsou světle červené kulaté potahované tablety o průměru 8 mm, s označením „D5“ na jedné straně a logem společnosti Boehringer Ingelheim na straně druhé.
- Trajenta je k dispozici v perforovaných Al/Al jednodávkových blistrech. Velikosti balení jsou 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 a 120 x 1 tableta.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místních zástupců držitele rozhodnutí o registraci:

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 5 2595942

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

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 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.zo.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 București
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 hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.