

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Trajenta 5 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 5 mg linagliptin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet

Rund, lyserød, filmovertrukket 8 mm tablet præget med D5 på den ene side og firmalogo på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

som **monoterapi**

- når metformin ikke er hensigtsmæssig pga. intolerans eller kontraindiceret pga. nedsat nyrefunktion

som **kombinationsterapi**

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

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

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

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

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion.

##### *Nedsat leverfunktion*

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

##### *Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig på basis af alder.

##### *Pædiatrisk population*

Linagliptins sikkerhed og virkning hos børn og unge er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### Administration

Tabletterne kan tages med eller uden mad på et vilkårligt tidspunkt af dagen. En glemt dosis bør tages, når patienten kommer i tanker om dette – dog ikke som en dobbeltdosis.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

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

#### Hypoglykæmi

Linagliptin alene har sammenlignelig forekomst af hypoglykæmi som placebo.

I kliniske studier, hvor linagliptin blev givet i kombination med lægemidler, der ikke er kendt for at medføre hypoglykæmi (metformin), rapporteredes hypoglykæmirater for linagliptin, der var sammenlignelige med raterne for patienter, der fik placebo.

Hypoglykæmi var hyppigere, når linagliptin blev givet i tillæg til et sulfonylurinstof (med metformin som basisbehandling) sammenlignet med placebo (se pkt. 4.8).

Sulfonylurinstoffer og insulin er kendt for at forårsage hypoglykæmi. Derfor bør der udvises forsigtighed, når linagliptin bruges i kombination med et sulfonylurinstof og/eller insulin.

Dosisreduktion af sulfonylurinstof eller insulin kan overvejes (se pkt. 4.2).

#### Akut pankreatitis

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

#### Bulløs pemfigoid

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

### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

#### In vitro-vurdering af interaktioner

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

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

#### In vivo-vurdering af interaktioner

##### Andre lægemidlers indvirkning på linagliptin

De nedenfor beskrevne kliniske data tyder på, at risikoen for klinisk betydningsfulde interaktioner med samtidigt administrerede lægemidler er lav.

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

*Ritonavir:* Samtidig administration af en oral dosis af 5 mg linagliptin og multiple orale doser af 200 mg ritonavir, en potent inhibitor af P-glykoprotein og CYP3A4, gav en hhv. to- og trefoldig stigning i AUC og  $C_{max}$ . Koncentrationen af ubundet linagliptin, der normalt er mindre end 1 % ved terapeutisk dosis, blev forøget 4-5 gange efter samtidig administration med ritanovir. Simulationer af *steady state*-plasmakoncentrationer af linagliptin, med og uden samtidig administration af ritonavir, tydede på, at øget eksponering ikke er forbundet med øget akkumulering. Ændringerne i linagliptins farmakokinetik blev ikke betragtet som klinisk relevante. Der forventes derfor ikke klinisk relevante interaktioner med andre P-glykoprotein/CYP3A4-hæmmere.

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

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

#### Linagliptins indvirkning på andre lægemidler

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

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

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

*Digoxin:* Samtidig gentagen administration af 5 mg linagliptin og 0,25 mg digoxin dagligt havde ingen indvirkning på digoxins farmakokinetik hos raske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en *in vivo*-inhibitor af P-glykoproteinmedieret transport.

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

*Simvastatin:* Daglige doser af linagliptin havde hos raske frivillige en minimal indvirkning på *steady state*-farmakokinetikken af simvastatin, et sensitivt CYP3A4-substrat. For daglige supratherapeutiske doser på 10 mg linagliptin og 40 mg simvastatin i 6 dage, var simvastatins plasma-AUC øget med 34 % og plasma- $C_{max}$  var øget med 10 %.

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

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Fertilitet

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

### Graviditet

Der findes ingen kliniske data fra anvendelse af linagliptin til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger på reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Linagliptin bør ikke anvendes under graviditeten.

### Amning

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

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

## 4.8 Bivirkninger

### Resumé af sikkerhedsprofilen

I en puljet analyse af de placebokontrollerede studier var den overordnede bivirkningsfrekvens i gruppen, der fik placebo, sammenlignelig med bivirkningsfrekvensen i gruppen, der fik linagliptin 5 mg (63,4 % mod 59,1 %).

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

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

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

### Tabel over bivirkninger

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

I de placebokontrollerede studier blev linagliptin givet som:

- monoterapi i op til 4 uger
- monoterapi i  $\geq 12$  uger
- kombinationsbehandling med metformin
- kombinationsbehandling med metformin + sulfonylurinstof
- kombinationsbehandling med metformin og empagliflozin
- kombinationsbehandling med insulin, med eller uden metformin

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

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

Tabel 1 Bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med linagliptin 5 mg dagligt som monoterapi eller i kombinationsbehandling i kliniske studier og fra postmarketing erfaring.

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

\* Baseret på post-marketing-erfaringer

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

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

<sup>1</sup> Bivirkning observeret i kombination med metformin plus sulfonylurinstof

<sup>2</sup> Bivirkning observeret i kombination med insulin

### Linagliptin studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)

CARMELINA-studiet evaluerede den kardiovaskulære og renale sikkerhed af linagliptin vs placebo hos patienter med type 2-diabetes, og med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese med fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom (se pkt. 5.1). Studiet omfattede 3494 patienter, der blev behandlet med linagliptin (5 mg), og 3485 patienter, der fik placebo. Begge behandlinger blev tilføjet til standardbehandling rettet mod regionale standarder for HbA<sub>1c</sub> og kardiovaskulære risikofaktorer. Den samlede forekomst af uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der fik linagliptin, svarede til forekomsten hos patienter, der fik placebo. Sikkerhedsdata fra dette studie var i overensstemmelse med den tidligere kendte sikkerhedsprofil ved linagliptin.

I den behandlede population blev der rapporteret svære hypoglykæmiske hændelser (der krævede hjælp) hos 3,0 % af patienterne, der fik linagliptin, og hos 3,1 %, der fik placebo. Blandt patienterne, som brugte sulfonylurinstof ved *baseline*, var forekomsten af svær hypoglykæmi 2,0 % hos patienter, der blev behandlet med linagliptin, og 1,7 % hos patienter, der fik placebo. Blandt patienterne, som brugte insulin ved *baseline*, var forekomsten af svær hypoglykæmi 4,4 % hos patienter, der blev behandlet med linagliptin, og 4,9 % hos patienter, der fik placebo.

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

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer

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

### Behandling

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

### Virkningsmekanisme

Linagliptin hæmmer enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4, EC 3.4.14.5), et enzym, der er involveret i inaktiveringen af inkretinhormonerne GLP-1 og GIP (glucagon-lignende peptid-1, glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid). Disse hormoner nedbrydes hurtigt af enzymet DPP-4. Begge inkretinhormoner er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostasen. Inkretiner secernerer i dagtimerne resulterende i et lavt basisniveau, der øges umiddelbart efter et måltid. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelse af insulin fra bugspytkirtlens betaceller. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra

bugspytkirtlens alfaceller, hvilket medfører, at leverens glucoseproduktion reduceres. Linagliptin binder reversibelt og meget effektivt til DPP-4. Dette medfører, at det øgede niveau af aktive inkretinhormoner opretholdes og forlænges. Afhængigt af glucoseniveauet øger linagliptin sekretionen af insulin og sænker glucagonsekretionen, hvilket medfører en samlet forbedring i glucosehomøostasen. Linagliptin binder *in vitro* selektivt til DPP-4 og udviser en > 10.000 gange større selektivitet for dette enzym end for DPP-8 eller DPP-9.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Med henblik på at evaluere effekt og sikkerhed er der gennemført 8 randomiserede, kontrollerede fase III-studier med 5.239 type 2-diabetespatienter, hvoraf 3.319 blev behandlet med linagliptin. I disse studier var 929 patienter i alderen 65 år og derover i behandling med linagliptin. Desuden blev 1.238 patienter med let nedsat nyrefunktion og 143 patienter med moderat nedsat nyrefunktion behandlet med linagliptin. Linagliptin givet én gang dagligt medførte klinisk signifikante forbedringer i glykæmisk kontrol uden klinisk relevant ændring af kropsvægten. Reduktionen i glykeret hæmoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) var ensartet på tværs af forskellige undergrupper, herunder køn, alder, nedsat nyrefunktion og body mass index (BMI). Højere *baseline*-HbA<sub>1c</sub> var forbundet med en større reduktion i HbA<sub>1c</sub>. Der var en signifikant forskel i reduktionen i HbA<sub>1c</sub> mellem asiatiske patienter (0,8 %) og hvide patienter (0,5 %) i de poolede studier.

#### *Linagliptin som monoterapi til patienter, hvor metforminbehandling er uegnet*

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

I et 18-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie blev effekt og sikkerhed af linagliptin som monoterapi desuden undersøgt hos patienter, som ikke var egnede til behandling med metformin på grund af intolerans eller kontraindikation på grund af nedsat nyrefunktion. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub>, (ændring på -0,57 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 8,09 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikante forbedringer i faste-plasma-glucose (FPG) sammenlignet med placebo. Den observerede incidens af hypoglykæmi hos linagliptinbehandlede patienter svarede til incidensen for placebo.

#### *Linagliptin som tillæg til metformin*

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

#### *Linagliptin som tillæg til metformin og et sulfonylurinstof*

I et 24-ugers placebokontrolleret studie blev virkningen og sikkerheden af linagliptin 5 mg undersøgt hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt behandlet med en kombination af metformin og et sulfonylurinstof. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub>, (ændring på -0,62 % vs placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 8,14 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) og 2-timers postprandial glucose (PPG).

#### *Linagliptin som tillæg til metformin plus empagliflozin*

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt reguleret med metformin og empagliflozin (10 mg (n = 247) eller 25 mg (n = 217)), medførte 24 ugers behandling med linagliptin 5 mg som tillæg, justerede gennemsnitlige fald i HbA<sub>1c</sub> i forhold til *baseline* på hhv. -0,53 % (signifikant forskel ift. tillægs-placebo -0,32 % (95 %-CI: -0,52; -0,13)) og -0,58 % (signifikant forskel ift. tillægs-placebo -0,47 %



(95 %-CI: -0,66; -0,28)). En statistisk signifikant større andel af patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % og behandlet med linagliptin 5 mg opnåede mål-HbA<sub>1c</sub> < 7 % sammenholdt med placebo.

#### *Linagliptin som tillæg til insulinbehandling*

Et 24-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie evaluerede virkningen og sikkerheden af linagliptin 5 mg i kombination med insulin og til insulin i tillæg til metformin og/eller pioglitazon. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub>, (ændring på -0,65 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt HbA<sub>1c</sub> ved *baseline* på 8,3 %. Linagliptin medførte desuden signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG), og en større andel af patienterne nåede det terapeutiske mål på HbA<sub>1c</sub> < 7,0 % sammenlignet med placebo. Dette blev opnået med en stabil insulindosis (40,1 IE). Der var ingen signifikant forskel i kropsvægt mellem grupperne. Der var ingen betydende ændringer i plasma-lipidniveauer. Den observerede incidens af hypoglykæmi hos linagliptin-behandlede patienter svarede til incidensen i placebo-gruppen (22,2 % linagliptin; 21,2 % placebo).

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

I et studie blev effekt og sikkerhed af linagliptin 5 mg og glimepirid (gennemsnitlig dosis 3 mg), som tillæg til metformin-monoterapi hos patienter med utilstrækkelig glykæmisk kontrol, undersøgt. De gennemsnitlige reduktioner i HbA<sub>1c</sub> var -0,16 % med linagliptin (gennemsnitlig *baseline* HbA<sub>1c</sub> på 7,69 %) og -0,36 % med glimepirid (gennemsnitlig *baseline* HbA<sub>1c</sub> på 7,69 %) med en gennemsnitlig forskel i behandlingseffekt på 0,20 % (97,5 % CI: 0,09, 0,299). Incidensen af hypoglykæmi i linagliptin-gruppen (7,5 %) var signifikant lavere end incidensen i glimepirid-gruppen (36,1 %). Patienter behandlet med linagliptin havde en signifikant gennemsnitlig reduktion i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtstigning hos patienter, der fik glimepirid (-1,39 vs +1,29 kg).

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

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

Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub> (-0,59 % ændring sammenlignet med placebo efter 12 uger) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 8,2 %. Den observerede forskel i HbA<sub>1c</sub> i forhold til placebo var -0,72 % efter 52 uger.

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

#### *Linagliptin som tillægsbehandling til ældre (> 70 år) med type 2-diabetes*

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

### Linagliptin studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)

CARMELINA var et randomiseret studie hos 6979 patienter med type 2-diabetes med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese af fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom, som blev behandlet med linagliptin 5 mg (3494) eller placebo (3485), tilføjet til deres standardbehandling rettet mod regionale standarder for HbA<sub>1c</sub>, kardiovaskulære risikofaktorer og nyresygdom.

Studiepopulationen omfattede 1211 (17,4 %) patienter  $\geq 75$  år, og 4348 (62,3 %) patienter med nedsat nyrefunktion. Ca. 19 % af populationen havde eGFR  $\geq 45$  til  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28 % af populationen havde eGFR  $\geq 30$  til  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, og 15 % havde eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Den gennemsnitlige HbA<sub>1c</sub> ved *baseline* var 8,0 %.

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

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

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

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Hazard Ratio (95 % CI)
	Antal personer (%)	Incidensrate pr. 1000 PY*	Antal personer (%)	Incidensrate pr. 1000 PY*	
Antal patienter	3494		3485		
Primært sammensat kardiovaskulært (kardiovaskulær mortalitet, ikke-dødeligt MI, ikke-dødelig apopleksi)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundært sammensat renalt (nyredød, ESRD, 40 % vedvarende reduktion i eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalitet uanset årsag	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Kardiovaskulær mortalitet	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Indlæggelse for hjertesvigt	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\* PY=patientår

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

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

### Linagliptin studie af kardiovaskulær sikkerhed (CAROLINA)

CAROLINA var et randomiseret studie hos 6033 patienter med tidlig type 2-diabetes med en øget kardiovaskulær risiko eller fastlagte komplikationer, som blev behandlet med linagliptin 5 mg (3023) eller glimepirid 1-4 mg (3010), tilføjet til deres standardbehandling (herunder baggrundsbehandling

med metformin hos 83 % af patienter) rettet mod regionale standarder for HbA<sub>1c</sub> og kardiovaskulære risikofaktorer. Gennemsnitsalderen for studiepopulationen var 64 år og omfattede 2030 (34 %) patienter ≥ 70 år. Studiepopulationen omfattede 2089 (35 %) patienter med kardiovaskulær sygdom og 1130 (19 %) patienter med nedsat nyrefunktion med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ved *baseline*. Den gennemsnitlige HbA<sub>1c</sub> ved *baseline* var 7,15 %.

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

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

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

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		<i>Hazard Ratio</i> (95 % CI)
	Antal personer (%)	Incidensrate pr. 1000 PY*	Antal personer (%)	Incidensrate pr. 1000 PY*	
Antal patienter	3023		3010		
Primært sammensat kardiovaskulært (kardiovaskulær mortalitet, ikke dødeligt MI, ikke-dødelig apopleksi)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet uanset årsag	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulær mortalitet	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Indlæggelse for hjertesvigt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PY=patientår

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

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

### *Pædiatrisk population*

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med linagliptin i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Linagliptins farmakokinetik er udførligt undersøgt hos raske frivillige og hos type 2-diabetes patienter. Efter oral administration af en 5 mg dosis til enten raske frivillige eller patienter absorberes linagliptin hurtigt og maksimal plasmakoncentration (median T<sub>max</sub>) blev opnået 1,5 time efter indtagelsen.

Plasmakoncentrationen af linagliptin aftog tre-fasisk med en lang terminal halveringstid (længere end 100 timer), der overvejende var relateret til linagliptins mættede, tætte binding til DPP-4, uden at bidrage til lægemiddelakkumuleringen. Efter gentagen oral administration af linagliptin 5 mg var den effektive halveringstid for linagliptin ca. 12 timer ved *steady state*. Efter administration af 5 mg linagliptin én gang dagligt opnåedes *steady state*-plasmakoncentrationerne efter tredje dosis. Efter

administration af 5 mg doser ved *steady state* var plasma-AUC for linagliptin ca. 33 % højere i forhold til den første dosis. Intra- og intervariationskoefficienter for linagliptins AUC var lave (henholdsvis 12,6 % og 28,5 %). På grund af den koncentrationsafhængige binding af linagliptin til DPP-4 var linagliptins farmakokinetik ikke lineær vurderet på baggrund af total AUC. Linagliptins total-plasma-AUC steg på en ikke dosisproportional måde, mens stigningen i AUC for ubundet linagliptin stort set var proportional. Linagliptins farmakokinetik hos raske frivillige og type 2-diabetes-patienter var generelt ens.

### Absorption

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

### Fordeling

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

### Biotransformation

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

### Udskillelse

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

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

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

### *Nedsat leverfunktion*

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

### *Body Mass Index (BMI)*

Dosisjustering er ikke nødvendig på baggrund af BMI. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data havde BMI ikke nogen klinisk relevant indvirkning på linagliptins farmakokinetik. De kliniske studier før markedsføringstilladelsen er gennemført hos personer med et BMI op til 40 kg/m<sup>2</sup>.

### *Køn*

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

### *Ældre*

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

### *Pædiatrisk population*

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

### *Etnisk oprindelse*

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Lever, nyrer og mave-tarm-kanalen var de primære målorganer for toksisk påvirkning i mus og rotter ved gentagne doser af linagliptin på mere end 300 gange den humane eksponering.

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

Linagliptin og dets vigtigste metabolit viste ikke noget genotoksisk potentiale.

2-årige, orale karcinogenicitetsstudier i rotter og mus viste ikke nogen evidens for karcinogenicitet hos rotter eller hanmus. En signifikant højere incidens af maligne lymfomer udelukkende hos hunmus ved den højeste dosis ( $> 200$  gange human eksponering) betragtes ikke som relevant for mennesker (forklaring: ikke-behandlingsrelateret, men skyldes baggrundsincidens med stor variabilitet). Studierne giver ikke anledning til bekymring for karcinogenicitet hos mennesker.

NOAEL (niveauet uden observeret negativ effekt) for fertilitet, tidlig fosterudvikling og teratogenicitet i rotter blev sat til > 900 gange den humane eksponering. NOAEL for toksicitet i moderdyret, embryo-føtal toksicitet og toksicitet i afkommet hos rotter var 49 gange den humane eksponering. Der blev ikke observeret nogen teratogene virkninger i kaniner ved > 1.000 gange den humane eksponering. Et NOAEL på 78 gange den humane eksponering blev udledt for embryo-føtal toksicitet i kaniner, og NOAEL for toksicitet i moderdyret var 2,1 gange den humane eksponering. Det anses derfor for usandsynligt, at linagliptin påvirker reproduktionen ved terapeutiske doser hos mennesker.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

#### Tabletterne:

Mannitol

Pregelatineret stivelse (majs)

Majsstivelse

Copovidon

Magnesiumstearat

#### Filmovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talcum

Macrogol (6000)

Jernoxid, rød (E172)

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

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

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

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

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>

## **BILAG II**

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



## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Tyskland

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

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

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

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

En opdateret RMP skal fremsendes:

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

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE PAKNING**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trajenta 5 mg filmovertrukne tabletter  
linagliptin

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 5 mg linagliptin.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Trajenta 5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

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

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTRE (PERFOREREDE)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Trajenta 5 mg tabletter  
linagliptin

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Trajenta 5 mg filmoverttrukne tabletter linagliptin

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

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

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen:

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

#### 1. Virkning og anvendelse

Trajenta indeholder det aktive stof linagliptin, som tilhører en klasse af lægemidler, som kaldes ”orale antidiabetika”. Orale antidiabetika bruges til at behandle for højt blodsukker, idet det medvirker til at sænke indholdet af sukker i blodet.

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

Du skal fortsat følge de råd om diæt og motion, som lægen eller sygeplejersken har givet.

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

##### Tag ikke Trajenta

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

##### Advarsler og forsigtighedsregler

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

- har type 1-diabetes (din krop danner ikke insulin) eller diabetisk ketoacidose (en følgesygdom til diabetes som medfører højt blodsukkerniveau, hurtigt vægttab, kvalme eller opkastning). Trajenta må ikke bruges til behandling af disse sygdomme
- tager diabetesmedicin indeholdende sulfonylurinstof (f.eks. glimepirid, glipizid). Lægen vil måske nedsætte dosis af sulfonylurinstof for at undgå, at dit blodsukker bliver for lavt.
- har haft allergiske reaktioner over for anden diabetesmedicin
- har eller tidligere har haft sygdom i bugspytkirtlen.

Hvis du har vedvarende, svære mavesmerter, kan det være symptomer på akut pankreatitis, og du skal kontakte din læge.

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

Hudlæsioner er en almindelig komplikation ved diabetes. Det er vigtigt at følge anbefalingerne for hud- og fodpleje, som er givet af lægen eller sygeplejersken.

### **Børn og unge**

Trajenta anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Trajenta**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

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

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

### **Graviditet og amning**

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

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

Det vides ikke, om Trajenta går over i mælk. Lægen vil beslutte, om enten amning eller behandling med Trajenta skal ophøre.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Trajenta har ingen eller kun ubetydelig indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

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

## **3. Sådan skal du tage Trajenta**

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

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

Trajenta kan tages med eller uden mad.

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

### **Hvis du har taget for mange Trajenta-tabletter**

Kontakt straks en læge, hvis du har taget for mange Trajenta-tabletter.

### **Hvis du har glemt at tage Trajenta**

- Hvis du har glemt at tage en dosis Trajenta, så tag den straks, du kommer i tanke om det. Hvis det næsten er tid til næste dosis, så spring den glemte dosis over.

- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag aldrig to doser på den samme dag.

### **Hvis du holder op med at tage Trajenta**

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

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

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### Nogle symptomer kræver øjeblikkelig lægehjælp:

Ved symptomer på for lavt blodsukker (hypoglykæmi): Rysten, svedeture, angst, sløret syn, prikkende fornemmelse på læberne, bleghed, humørsvingninger eller forvirring, skal du stoppe med at tage Trajenta og straks kontakte en læge. Hos patienter, der samtidigt med Trajenta får metformin og sulfonylurinstof, er for lavt blodsukker en meget almindelig bivirkning (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 brugere).

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

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

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

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

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

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

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar Trajenta utilgængeligt for børn.

Brug ikke Trajenta efter den udløbsdato, der står på blisterkort og pakning. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

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

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Trajenta indeholder:

- Aktivt stof: Linagliptin  
Hver filmovertrukket tablet (tablet) indeholder 5 mg linagliptin
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletkerne: Mannitol, pregelatineret stivelse (majs), majsstivelse, copovidon, magnesiumstearat  
Filmovertræk: Hypromellose, titandioxid (E171), talcum, macrogol (6.000), rød jernoxid (E172)

### Udseende og pakningsstørrelser

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

### Fremstiller

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Tyskland

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

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere information om Trajenta på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.