

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Trajenta 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg λιναγλιπτίνη.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Στρογγυλό, διαμέτρου 8 mm, ελαφρώς ερυθρού χρώματος επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο χαραγμένο με "D5" στη μία πλευρά και το λογότυπο της Boehringer Ingelheim στην άλλη.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Trajenta ενδείκνυται σε ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ως επικουρικό της δίαιτας και της άσκησης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου ως:

μονοθεραπεία

- όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείκνυται λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας.

θεραπεία συνδυασμού

- σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης, όταν αυτά δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο (βλ. παραγράφους 4.4, 4.5 και 5.1 για τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με διάφορους συνδυασμούς).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

#### Δοσολογία

Η δοσολογία της λιναγλιπτίνης είναι 5 mg μία φορά την ημέρα. Όταν η λιναγλιπτίνη προστίθεται στη μετφορμίνη, η δόση της μετφορμίνης θα πρέπει να διατηρηθεί και η λιναγλιπτίνη να χορηγείται παράλληλα.

Όταν η λιναγλιπτίνη χορηγείται σε συνδυασμό με σουλφονουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εξεταστεί μικρότερη δόση σουλφονουρίας ή ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παράγραφο 4.4)

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης της λιναγλιπτίνης.

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Οι φαρμακοκινητικές μελέτες δείχνουν ότι δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, αλλά δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε αυτούς τους ασθενείς.

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης με βάση την ηλικία.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της λιναγλιπτίνης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς γεύμα οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας. Εάν παραληφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί μόλις ο ασθενής το θυμηθεί. Δε θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση την ίδια ημέρα.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Γενικά

Η λιναγλιπτίνη δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 ή για τη θεραπεία διαβητικής κετοξέωσης.

#### Υπογλυκαιμία

Η λιναγλιπτίνη μόνη της έδειξε συγκρίσιμη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας με το εικονικό φάρμακο.

Στις κλινικές δοκιμές της λιναγλιπτίνης, ως μέρος θεραπείας συνδυασμού με φαρμακευτικά προϊόντα που δεν είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (μετφορμίνη), τα ποσοστά της υπογλυκαιμίας που αναφέρθηκαν με τη λιναγλιπτίνη ήταν παρόμοια με τα ποσοστά στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Όταν η λιναγλιπτίνη προστέθηκε σε σουλφονουρία (σε υπόβαθρο μετφορμίνης), η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας αυξήθηκε σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι σουλφονουρίες και η ινσουλίνη είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία. Ως εκ τούτου, συνιστάται προσοχή όταν η λιναγλιπτίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με σουλφονουρία και/ή ινσουλίνη. Μείωση της δόσης της σουλφονουρίας ή της ινσουλίνης μπορεί να εξεταστεί (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αναστολέων της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) έχει συσχετιστεί με κίνδυνο εκδήλωσης οξείας παγκρεατίτιδας. Οξεία παγκρεατίτιδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λιναγλιπτίνη. Σε μια μελέτη καρδιαγγειακής και νεφρικής ασφάλειας (CARMELINA) με διάμεση περίοδο παρατήρησης 2,2 έτη, αξιολογημένη οξεία παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με λιναγλιπτίνη και στο 0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της οξείας παγκρεατίτιδας. Εάν υπάρχει υποψία για παγκρεατίτιδα, το Trajenta θα πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί η οξεία παγκρεατίτιδα, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά η λήψη του Trajenta. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

#### Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λιναγλιπτίνη. Στη μελέτη CARMELINA, πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αναφέρθηκε στο 0,2% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με λιναγλιπτίνη και δεν αναφέρθηκε σε κανέναν ασθενή που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Εάν υπάρχει υποψία πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, το Trajenta θα πρέπει να διακοπεί.

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

##### Εκτίμηση των αλληλεπιδράσεων *in vitro*

Η λιναγλιπτίνη είναι ένας ασθενής ανταγωνιστικός και ασθενής έως μέτριος με βάση τον μηχανισμό αναστολέας του CYP ισοενζύμου CYP3A4, αλλά δεν αναστέλλει άλλα CYP ισοένζυμα. Δεν είναι επαγωγέας των CYP ισοενζύμων.

Η λιναγλιπτίνη είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης και αναστέλλει τη μεταφορά μέσω της P-γλυκοπρωτεΐνης, της διγοξίνης με χαμηλή ισχύ. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα και τις μελέτες αλληλεπίδρασης *in vivo*, η λιναγλιπτίνη δεν θεωρείται πιθανόν να προκαλεί αλληλεπιδράσεις με άλλα υποστρώματα της P-γλυκοπρωτεΐνης.

##### Εκτίμηση αλληλεπιδράσεων *in vivo*

###### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λιναγλιπτίνη

Τα κλινικά δεδομένα που παρατίθενται κατωτέρω δείχνουν ότι ο κίνδυνος για κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις από συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα είναι χαμηλός.

*Ριφαμπικίνη*: πολλαπλή συγχορήγηση 5 mg λιναγλιπτίνης με ριφαμπικίνη, ενός ισχυρού επαγωγέα της P-γλυκοπρωτεΐνης και του CYP3A4, είχε ως αποτέλεσμα μείωση της AUC και της  $C_{max}$  της λιναγλιπτίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση κατά 39,6% και 43,8% αντίστοιχα και περίπου 30% μείωση στην αναστολή της διπεπτιδυλπεπτιδάσης-4 (DPP-4) στην κατώτερη τιμή. Ως εκ τούτου, πλήρης αποτελεσματικότητα της λιναγλιπτίνης σε συνδυασμό με ισχυρούς επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης μπορεί να μην επιτευχθεί, ειδικά εάν αυτοί χορηγούνται μακροχρόνια. Η συγχορήγηση με άλλους ισχυρούς επαγωγείς της P-γλυκοπρωτεΐνης και του CYP3A4, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη δεν έχει μελετηθεί.

*Ριτοναβίρη*: η συγχορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης 5 mg λιναγλιπτίνης και πολλαπλών από του στόματος δόσεων 200 mg ριτοναβίρης, ενός ισχυρού αναστολέα της P-γλυκοπρωτεΐνης και του CYP3A4, αύξησε την AUC και τη  $C_{max}$  της λιναγλιπτίνης περίπου δύο και τρεις φορές, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις της μη συνδεδεμένης ουσίας, οι οποίες είναι συνήθως κάτω του 1% στη θεραπευτική δόση της λιναγλιπτίνης, αυξήθηκαν 4-5 φορές μετά από συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Προσομοιώσεις συγκεντρώσεων σταθεροποιημένης κατάστασης της λιναγλιπτίνης στο πλάσμα με και χωρίς ριτοναβίρη έδειξαν ότι η αύξηση στην έκθεση δεν θα συσχετισθεί με αυξημένη συσσώρευση. Αυτές οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές. Ως εκ τούτου, κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις δεν αναμένονται με άλλους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης και του CYP3A4.

*Μετορμίνη*: η συγχορήγηση πολλαπλών δόσεων, τρεις φορές την ημέρα, 850 mg μετορμίνης με 10 mg λιναγλιπτίνης μία φορά την ημέρα, δεν μετέβαλλε κλινικώς σημαντικά τη φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης σε υγιείς εθελοντές.

*Σουλφονυλουρίες*: η φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης 5 mg λιναγλιπτίνης δεν μεταβλήθηκε από την ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ δόσης 1,75 mg γλιβενκλαμίδης (γλυβουρίδη).

###### Επιδράσεις της λιναγλιπτίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Σε κλινικές μελέτες, όπως περιγράφεται κατωτέρω, η λιναγλιπτίνη δεν είχε κλινικά σχετικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της μετορμίνης, της γλυβουρίδης, της σιμβαστατίνης, της βαρφαρίνης, της διγοξίνης ή των από του στόματος αντισυλληπτικών παρέχοντας *in vivo* ένδειξη χαμηλής τάσης για πρόκληση αλληλεπιδράσεων φαρμακευτικών προϊόντων με υποστρώματα των CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-γλυκοπρωτεΐνης και του οργανικού κατιονικού μεταφορέα (OCT).

*Μετορμίνη*: η συγχορήγηση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων 10 mg λιναγλιπτίνης με 850 mg μετορμίνης, που είναι υπόστρωμα του οργανικού κατιονικού μεταφορέα (OCT), δεν είχε σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετορμίνης σε υγιείς εθελοντές. Ως εκ τούτου, η λιναγλιπτίνη δεν είναι αναστολέας της μεταφοράς μέσω του οργανικού κατιονικού μεταφορέα (OCT).

*Σουλφονουλορίες:* η συγχορήγηση πολλαπλών από του στόματος δόσεων 5 mg λιναγλιπτίνης και εφάπαξ από του στόματος δόσης 1,75 mg γλιβενκλαμίδης (γλυβουρίδη) είχε ως αποτέλεσμα κλινικά μη σχετική μείωση κατά 14% τόσο της AUC όσο και της C<sub>max</sub> της γλιβενκλαμίδης. Εξαιτίας του ότι η γλιβενκλαμίδη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP2C9, αυτά τα δεδομένα επίσης υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι η λιναγλιπτίνη δεν είναι αναστολέας του CYP2C9. Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις δεν θα αναμενόταν με άλλες σουλφονουλορίες (π.χ. γλιπιζίδη, τολβουταμίδη και γλιμεπιρίδη) οι οποίες, όπως η γλιβενκλαμίδη, κυρίως μεταβολίζονται από το CYP2C9.

*Διγοξίνη:* η συγχορήγηση πολλαπλών ημερήσιων δόσεων 5 mg λιναγλιπτίνης με πολλαπλές δόσεις 0,25 mg διγοξίνης δεν είχε επίδραση στη φαρμακοκινητική της διγοξίνης σε υγιείς εθελοντές. Ως εκ τούτου, η λιναγλιπτίνη δεν είναι αναστολέας της μεσολαβούμενης από P-γλυκοπρωτεΐνη μεταφοράς *in vivo*.

*Βαρφαρίνη:* πολλαπλές ημερήσιες δόσεις 5 mg λιναγλιπτίνης δε μετέβαλαν τη φαρμακοκινητική της S(-) ή της R(+) βαρφαρίνης, ενός υποστρώματος του CYP2C9, όταν χορηγήθηκε ως εφάπαξ δόση.

*Σιμβαστατίνη:* πολλαπλές ημερήσιες δόσεις της λιναγλιπτίνης είχαν ελάχιστη επίδραση στη φαρμακοκινητική σταθεροποιημένης κατάστασης της σιμβαστατίνης, ενός ευαίσθητου υποστρώματος του CYP3A4, σε υγιείς εθελοντές. Μετά από χορήγηση υπερθεραπευτικής δόσης 10 mg λιναγλιπτίνης ταυτόχρονα με 40 mg σιμβαστατίνης ημερησίως για 6 ημέρες, η AUC πλάσματος της σιμβαστατίνης αυξήθηκε κατά 34% και η C<sub>max</sub> πλάσματος κατά 10%.

*Από του στόματος αντισυλληπτικά:* Η συγχορήγηση με 5 mg λιναγλιπτίνης δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική στη σταθεροποιημένη κατάσταση της λεβονοργεστρέλης ή της αιθυνυλοιστραδιόλης.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### **Κύηση**

Η χρήση της λιναγλιπτίνης δεν έχει μελετηθεί σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις σε σχέση με την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως μέτρο πρόληψης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της λιναγλιπτίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

##### **Θηλασμός**

Τα διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει απέκκριση της λιναγλιπτίνης/μεταβολιτών στο γάλα. Δεν μπορεί να αποκλεισθεί κίνδυνος για το βρέφος που θηλάζει. Θα πρέπει να ληφθεί απόφαση είτε για διακοπή του θηλασμού ή για διακοπή/αποχή από την θεραπεία με τη λιναγλιπτίνη λαμβανόμενου υπ' όψιν του οφέλους από το θηλασμό για το παιδί και του οφέλους από τη θεραπεία για τη γυναίκα.

##### **Γονιμότητα**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα με τη λιναγλιπτίνη. Μελέτες σε ζώα δεν δείχνουν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις σε σχέση με τη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Η λιναγλιπτίνη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Ωστόσο, θα πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών για τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, ειδικά όταν συνδυάζεται με σουλφονουλορία και/ή ινσουλίνη.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Στη συγκεντρωτική ανάλυση των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών, η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοια με αυτών που έλαβαν λιναγλιπτίνη 5 mg (63,4% έναντι 59,1%).

Η διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων συμβάντων ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο σε σύγκριση με λιναγλιπτίνη 5 mg (4,3% έναντι 3,4%).

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν η «υπογλυκαιμία» που παρατηρήθηκε με τον τριπλό συνδυασμό, λιναγλιπτίνη συν μετοφορμίνη συν σουλφονουλουρία, 14,8% έναντι 7,6% για το εικονικό φάρμακο.

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, το 4,9% των ασθενών εμφάνισε «υπογλυκαιμία» ως ανεπιθύμητη ενέργεια με τη λιναγλιπτίνη. Από αυτές, το 4,0% ήταν ήπιας μορφής και το 0,9% ήταν μέτριας και το 0,1% κατηγοριοποιήθηκε ως σοβαρής μορφής ως προς την ένταση. Η παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λιναγλιπτίνη (7 συμβάντα σε 6.580 ασθενείς που έλαβαν λιναγλιπτίνη έναντι 2 συμβάντων στους 4.383 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο).

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Λόγω της επίπτωσης της θεραπείας υποβάθρου στις ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. για την υπογλυκαιμία), οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναλύθηκαν με βάση τα αντίστοιχα θεραπευτικά σχήματα (μονοθεραπεία, προσθήκη σε μετοφορμίνη, προσθήκη σε μετοφορμίνη συν σουλφονουλουρία και προσθήκη σε ινσουλίνη).

Οι ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες περιλάμβαναν μελέτες, στις οποίες η λιναγλιπτίνη δόθηκε ως:

- μονοθεραπεία βραχείας διάρκειας έως 4 εβδομάδες
- μονοθεραπεία με διάρκεια  $\geq 12$  εβδομάδες
- προσθήκη σε μετοφορμίνη
- προσθήκη σε μετοφορμίνη + σουλφονουλουρία
- προσθήκη σε μετοφορμίνη και εμπαγλιφλοζίνη
- προσθήκη σε ινσουλίνη με ή χωρίς μετοφορμίνη

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομημένες ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και προτιμώμενο όρο MedDRA που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν 5 mg λιναγλιπτίνης στις διπλά-τυφλές μελέτες ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετη θεραπεία παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα (βλέπε πίνακα 1).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται ανά απόλυτη συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται βάσει των ακόλουθων κανόνων: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν λιναγλιπτίνη 5 mg την ημέρα ως μονοθεραπεία ή ως επιπρόσθετες θεραπείες σε κλινική δοκιμή και από την εμπειρία μετά τη διάθεση στην κυκλοφορία

Κατηγορία οργανικού συστήματος Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα ανεπιθύμητης ενέργειας
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Ρινοφαρυγγίτιδα	όχι συχνές
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Υπερευαισθησία (π.χ. βρογχική υπεραντιδραστικότητα)	όχι συχνές
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Υπογλυκαιμία <sup>1</sup>	πολύ συχνές
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Βήχας	όχι συχνές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Παγκρεατίτιδα	σπάνιες <sup>#</sup>
Δυσκοιλιότητα <sup>2</sup>	όχι συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Αγγειοοίδημα*	σπάνιες
Κνίδωση*	σπάνιες
Εξάνθημα*	όχι συχνές
Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές	σπάνιες <sup>#</sup>
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Αυξημένη αμυλάση	όχι συχνές
Αυξημένη λιπάση**	συχνές

\* Με βάση την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

\*\* Με βάση τις αυξήσεις της λιπάσης >3xULN που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές

<sup>#</sup> Με βάση τη Μελέτη καρδιαγγειακής και νεφρικής ασφάλειας της λιναγλιπτίνης (CARMELINA), βλ. επίσης παρακάτω

<sup>1</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε σε συνδυασμό με μετφορμίνη συν σουλφονουλουρία

<sup>2</sup> Ανεπιθύμητη ενέργεια που παρατηρήθηκε σε συνδυασμό με ινσουλίνη

#### Μελέτη καρδιαγγειακής και νεφρικής ασφάλειας της λιναγλιπτίνης (CARMELINA)

Η μελέτη CARMELINA αξιολόγησε την καρδιαγγειακή και νεφρική ασφάλεια της λιναγλιπτίνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως αποδεικνύεται από ένα ιστορικό εγκατεστημένης μακρογγειακής ή νεφρικής νόσου (βλ. παράγραφο 5.1). Η μελέτη συμπεριέλαβε 3.494 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αγωγή με λιναγλιπτίνη (5 mg) και 3.485 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο. Και οι δύο αγωγές προστέθηκαν στην καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή στοχεύοντας τα τοπικά πρότυπα για την HbA<sub>1c</sub> και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η συνολική επίπτωση των ανεπιθύμητων συμβάντων και των σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων στους ασθενείς που λάμβαναν λιναγλιπτίνη ήταν παρόμοια με εκείνη στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Τα δεδομένα ασφάλειας από αυτήν τη μελέτη ήταν σύμφωνα με το προηγούμενο γνωστό προφίλ ασφάλειας της λιναγλιπτίνης.

Στον πληθυσμό υπό αγωγή, σοβαρά υπογλυκαιμικά συμβάντα (που απαιτούσαν βοήθεια) αναφέρθηκαν στο 3,0% των ασθενών που λάμβαναν λιναγλιπτίνη και στο 3,1% εκείνων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούσαν σουλφονυλουρία κατά την έναρξη, η επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 2,0% στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με λιναγλιπτίνη και στο 1,7% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη κατά την έναρξη, η επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 4,4% στους ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με λιναγλιπτίνη και στο 4,9% στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στη συνολική περίοδο παρατήρησης της μελέτης, αξιολογημένη οξεία παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με λιναγλιπτίνη και στο 0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Στη μελέτη CARMELINA, πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αναφέρθηκε στο 0,2% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με λιναγλιπτίνη και δεν αναφέρθηκε σε κανέναν ασθενή που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε υγιή άτομα, εφάπαξ δόσεις έως 600 mg λιναγλιπτίνης (ισοδύναμη με 120 φορές τη συνιστώμενη δόση) ήταν γενικά καλώς ανεκτές. Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις άνω των 600 mg στον άνθρωπο.

### Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι βάσιμο να εφαρμοστούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα π.χ. απομάκρυνση της μη απορροφηθείσας ουσίας από το γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης και έναρξη κλινικών μέτρων εάν απαιτείται.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στο διαβήτη, αναστολείς της διπεπτιδυλπεπτιδάσης 4 (DPP-4), κωδικός ATC: A10BH05

#### Μηχανισμός δράσης

Η λιναγλιπτίνη είναι ένας αναστολέας του ενζύμου DPP-4 (διπεπτιδυλπεπτιδάση 4, EC 3.4.14.5), ενός ενζύμου το οποίο εμπλέκεται στην απενεργοποίηση των ινκρετινών ορμονών GLP-1 και GIP (παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1, γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτροπικό πολυπεπτίδιο). Αυτές οι ορμόνες αποδομούνται ταχέως από το ένζυμο DPP-4. Και οι δύο ινκρετίνες ορμόνες εμπλέκονται στη φυσιολογική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Οι ινκρετίνες εκκρίνονται σε ένα χαμηλό βασικό επίπεδο κατά τη διάρκεια της ημέρας και τα επίπεδα τους αυξάνονται αμέσως μετά τη λήψη γεύματος. Η GLP-1 και η GIP αυξάνουν τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης και την έκκρισή της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, παρουσία φυσιολογικών και αυξημένων επιπέδων γλυκόζης αίματος. Επιπροσθέτως, η GLP-1 επίσης μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα μείωση της συνολικής παραγωγής του ήπατος σε γλυκόζη. Η λιναγλιπτίνη δεσμεύεται πολύ αποτελεσματικά στο DPP-4 με αντιστρεπτό τρόπο και έτσι οδηγεί σε παρατεταμένη αύξηση και σε παράταση των δραστικών επιπέδων ινκρετινών. Η λιναγλιπτίνη αυξάνει



γλυκοζοεξαρτώμενα την έκκριση της ινσουλίνης και μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης κι έτσι οδηγεί σε συνολική βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Η λιναγλιπτίνη δεσμεύεται εκλεκτικά στο DPP-4 και επιδεικνύει > 10.000 φορές εκλεκτικότητα έναντι της δραστηριότητας των DPP-8 ή DPP-9 *in vitro*.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Διεξήχθησαν 8 τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες δοκιμές Φάσης III στις οποίες συμμετείχαν 5.239 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, εκ των οποίων οι 3.319 έλαβαν λιναγλιπτίνη, προκειμένου να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια. Αυτές οι μελέτες είχαν 929 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, οι οποίοι έλαβαν λιναγλιπτίνη. Επίσης, υπήρχαν 1.238 ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία και 143 ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία που έλαβαν λιναγλιπτίνη. Η λιναγλιπτίνη μία φορά την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στο γλυκαιμικό έλεγχο χωρίς καμία κλινικά σχετική μεταβολή στο βάρος σώματος. Οι μειώσεις στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) ήταν παρόμοιες ανάμεσα σε διαφορετικές υποομάδες συμπεριλαμβανομένου του φύλου, της ηλικίας, της νεφρικής δυσλειτουργίας και του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Υψηλότερη αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση της HbA<sub>1c</sub>. Υπήρξε σημαντική διαφορά στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> μεταξύ Ασιατών ασθενών (0,8%) και Λευκών ασθενών (0,5%) στις συγκεντρωτικές μελέτες.

*Η λιναγλιπτίνη ως μονοθεραπεία σε ασθενείς για τους οποίους η μετφορμίνη είναι ακατάλληλη*  
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με λιναγλιπτίνη εκτιμήθηκε σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων. Η αγωγή με λιναγλιπτίνη 5 mg, μία φορά την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση στην HbA<sub>1c</sub> (-0,69% μεταβολή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), σε ασθενείς με HbA<sub>1c</sub> αρχικής κατάστασης περίπου 8%. Η λιναγλιπτίνη επίσης έδειξε σημαντική βελτίωση στα επίπεδα γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας (FPG) και στη γλυκόζη 2 ώρες μετά το γεύμα (PPG) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν λιναγλιπτίνη ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μονοθεραπείας με λιναγλιπτίνη εκτιμήθηκε επίσης σε ασθενείς για τους οποίους η αγωγή με μετφορμίνη δεν είναι κατάλληλη, λόγω δυσανεξίας ή αντενδείκνυται λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας, σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 18 εβδομάδων. Με τη λιναγλιπτίνη επετεύχθησαν σημαντικές βελτιώσεις στην HbA<sub>1c</sub>, (-0,57% μεταβολή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), από μέση αρχική κατάσταση HbA<sub>1c</sub> 8,09%. Η λιναγλιπτίνη επίσης έδειξε σημαντικές βελτιώσεις στη γλυκόζη πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν λιναγλιπτίνη ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου.

#### *Η λιναγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λιναγλιπτίνης σε συνδυασμό με μετφορμίνη εκτιμήθηκε σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων. Με τη λιναγλιπτίνη επετεύχθησαν σημαντικές βελτιώσεις στην HbA<sub>1c</sub>, (-0,64% μεταβολή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), από μέση αρχική κατάσταση HbA<sub>1c</sub> 8%. Η λιναγλιπτίνη επίσης έδειξε σημαντικές βελτιώσεις στη γλυκόζη πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG) και στη γλυκόζη 2 ώρες μετά το γεύμα (PPG) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η παρατηρούμενη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν λιναγλιπτίνη ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου.

*Η λιναγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό θεραπείας με μετφορμίνη και σουλφονουρία*  
Μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων διεξήχθη ώστε να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λιναγλιπτίνης 5 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς που δεν θεραπεύτηκαν επαρκώς με συνδυασμό μετφορμίνης και σουλφονουρίας. Με τη λιναγλιπτίνη επετεύχθησαν σημαντικές βελτιώσεις στην HbA<sub>1c</sub> (-0,62% μεταβολή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), από μέση αρχική κατάσταση HbA<sub>1c</sub> 8,14%. Η λιναγλιπτίνη επίσης έδειξε σημαντικές βελτιώσεις στους ασθενείς, στη γλυκόζη σε κατάσταση νηστείας (FPG) και στη γλυκόζη 2 ώρες μετά το γεύμα (PPG), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

*Η λιναγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε συνδυασμό θεραπειάς με μετφορμίνη και εμπαγλιφλοζίνη*  
Σε ασθενείς που δεν ελέγχονται επαρκώς με μετφορμίνη και εμπαγλιφλοζίνη (10 mg (n=247) ή 25 mg (n=217)), η θεραπεία διάρκειας 24 εβδομάδων με επιπρόσθετη θεραπεία λιναγλιπτίνης 5 mg παρείχε προσαρμοσμένες μειώσεις της μέσης HbA<sub>1c</sub> από την αρχική τιμή κατά -0,53% (σημαντική διαφορά στην επιπρόσθετη θεραπεία εικονικού φαρμάκου -0,32% (95% CI -0,52, -0,13) και -0,58% (σημαντική διαφορά στην επιπρόσθετη θεραπεία εικονικού φαρμάκου -0,47% (95% CI -0,66, -0,28), αντίστοιχα. Ένα στατιστικά σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% που έλαβαν θεραπεία με λιναγλιπτίνη 5 mg πέτυχαν το στόχο HbA<sub>1c</sub> < 7%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

#### *Η λιναγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της προσθήκης λιναγλιπτίνης 5 mg σε ινσουλίνη μόνη της ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη και/ ή πιογλιταζόνη εκτιμήθηκε σε μία διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, διάρκειας 24 εβδομάδων. Με τη λιναγλιπτίνη επετεύχθησαν σημαντικές βελτιώσεις στην HbA<sub>1c</sub>, (-0,65% μεταβολή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο), από μέση αρχική κατάσταση HbA<sub>1c</sub> 8,3%. Η λιναγλιπτίνη επίσης παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στη γλυκόζη πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG) και ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πέτυχε ένα στόχο HbA<sub>1c</sub> < 7,0%, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτό επετεύχθη με μια σταθερή δόση ινσουλίνης (40,1 IU). Το σωματικό βάρος δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Οι επιδράσεις στα λιπίδια του πλάσματος ήταν αμελητέες. Η παρατηρούμενη επίπτωση υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν λιναγλιπτίνη ήταν παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου (22,2% λιναγλιπτίνη·21,2% εικονικό φάρμακο).

#### *Δεδομένα 24 μηνών για τη λιναγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη σε σύγκριση με γλιμεπιρίδη*

Σε μία μελέτη που συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της προσθήκης λιναγλιπτίνης 5 mg ή γλιμεπιρίδης (μέση δόση 3 mg) σε ασθενείς με μη επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο σε μονοθεραπεία με μετφορμίνη, οι μέσες μειώσεις στην HbA<sub>1c</sub> ήταν -0,16% με λιναγλιπτίνη (μέση αρχική κατάσταση HbA<sub>1c</sub> 7,69%) και -0,36% με γλιμεπιρίδη (μέση αρχική κατάσταση HbA<sub>1c</sub> 7,69%.) με μία μέση διαφορά θεραπείας 0,20% (97,5% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,09, 0,299). Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας στην ομάδα της λιναγλιπτίνης (7,5%) ήταν σημαντικά χαμηλότερη από ότι στην ομάδα της γλιμεπιρίδης (36,1%). Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λιναγλιπτίνη επέδειξαν σημαντική μέση μείωση από την αρχική κατάσταση στο σωματικό βάρος σε σύγκριση με μία σημαντική αύξηση βάρους στους ασθενείς που χορηγήθηκε γλιμεπιρίδη (-1,39 έναντι +1,29 kg).

#### *Η λιναγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, δεδομένα 12 εβδομάδων ελεγχόμενα με εικονικό φάρμακο (σταθερό υπόβαθρο) και επέκταση 40 εβδομάδων ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (προσαρμοζόμενο υπόβαθρο)*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λιναγλιπτίνης επίσης εκτιμήθηκε σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε μία διπλά τυφλή μελέτη έναντι εικονικού φαρμάκου για διάρκεια 12 εβδομάδων, κατά τη διάρκεια της οποίας οι γλυκαιμικές θεραπείες υποβάθρου παρέμειναν σταθερές. Οι περισσότεροι ασθενείς (80,5%) λάμβαναν ινσουλίνη ως θεραπεία υποβάθρου, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα από του στόματος αντιδιαβητικά όπως η σουλφονουλουρία, η γλινίδη και η πιογλιταζόνη. Υπήρξε επιπλέον περίοδος παρακολούθησης 40 εβδομάδων κατά την οποία επιτρέπονταν οι προσαρμογές της δόσης στις αντιδιαβητικές θεραπείες υποβάθρου.

Η χορήγηση της λιναγλιπτίνης είχε ως αποτέλεσμα σημαντικές βελτιώσεις στην HbA<sub>1c</sub> (μεταβολή κατά -0,59 % σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 12 εβδομάδες), από μία μέση αρχική τιμή της HbA<sub>1c</sub> 8,2%. Η παρατηρούμενη διαφορά στην HbA<sub>1c</sub> έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν -0,72% μετά από 52 εβδομάδες.

Το βάρος σώματος δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων. Η παρατηρούμενη επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με λιναγλιπτίνη ήταν υψηλότερη από αυτή του εικονικού φαρμάκου, λόγω μίας αύξησης στα ασυμπτωματικά υπογλυκαιμικά συμβάντα. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων στα σοβαρά υπογλυκαιμικά συμβάντα.

*Η λιναγλιπτίνη ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ηλικιωμένους (ηλικία  $\geq 70$  ετών) με διαβήτη τύπου 2*

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λιναγλιπτίνης σε ηλικιωμένους (ηλικία  $\geq 70$  ετών) με διαβήτη τύπου 2 αξιολογήθηκε σε μία διπλά τυφλή μελέτη διάρκειας 24 εβδομάδων. Οι ασθενείς έλαβαν μετφορμίνη και/ ή σουλφονυλουρία και/ ή ινσουλίνη ως θεραπεία υπόβαθρου. Οι δόσεις των αντιδιαβητικών φαρμακευτικών προϊόντων υποβάθρου διατηρήθηκαν σταθερές κατά τη διάρκεια των 12 πρώτων εβδομάδων, μετά από τις οποίες επιτρέπονταν οι προσαρμογές. Η λιναγλιπτίνη παρείχε σημαντικές βελτιώσεις στην HbA<sub>1c</sub> (-0,64% μεταβολή σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο μετά από 24 εβδομάδες), από μια μέση αρχική κατάσταση HbA<sub>1c</sub> 7,8%. Η λιναγλιπτίνη επίσης έδειξε σημαντικές βελτιώσεις στη γλυκόζη πλάσματος σε κατάσταση νηστείας (FPG) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Το σωματικό βάρος δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ομάδων.

*Μελέτη καρδιαγγειακής και νεφρικής ασφάλειας της λιναγλιπτίνης (CARMELINA)*

Η CARMELINA ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 6.979 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως αποδεικνύεται από ένα ιστορικό εγκατεστημένης μακροαγγειακής ή νεφρικής νόσου, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με λιναγλιπτίνη 5 mg (3.494) ή εικονικό φάρμακο (3.485) επιπρόσθετα στην καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή στοχεύοντας τα τοπικά πρότυπα για την HbA<sub>1c</sub>, τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και τη νεφρική νόσο. Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριέλαβε 1.211 (17,4%) ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών και 4.348 (62,3%) ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Περίπου 19% του πληθυσμού είχαν eGFR  $\geq 45$  έως  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28% του πληθυσμού είχαν eGFR  $\geq 30$  έως  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και 15% είχαν eGFR  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Η μέση HbA<sub>1c</sub> κατά την έναρξη ήταν 8,0%.

Η μελέτη σχεδιάστηκε για να καταδείξει μη κατωτερότητα για το κύριο καρδιαγγειακό τελικό σημείο, το οποίο ήταν ένα σύνθετο της πρώτης εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3P-MACE). Το νεφρικό σύνθετο τελικό σημείο καθορίστηκε ως νεφρικός θάνατος ή παρατεταμένη νεφροπάθεια τελικού σταδίου ή παρατεταμένη μείωση 40% ή περισσότερο του eGFR.

Μετά από μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 2,2 ετών, η λιναγλιπτίνη, όταν προστέθηκε στη συνήθη θεραπευτική αγωγή, δεν αύξησε τον κίνδυνο μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων ή συμβάντων νεφρικής έκβασης. Δεν υπήρξε αυξημένος κίνδυνος νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια, το οποίο ήταν ένα πρόσθετο αξιολογημένο παρατηρούμενο τελικό σημείο σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπευτική αγωγή χωρίς λιναγλιπτίνη σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2 Καρδιαγγειακές και νεφρικές εκβάσεις κατά ομάδα θεραπείας στη μελέτη CARMELINA

	Λιναγλιπτίνη 5 mg		Εικονικό φάρμακο		Αναλογία κινδύνου (95% CI)
	Αριθμός ατόμων (%)	Ποσοστό επίπτωσης ανά 1.000 PY*	Αριθμός ατόμων (%)	Ποσοστό επίπτωσης ανά 1.000 PY*	
Αριθμός ασθενών	3.494		3.485		
Κύριο καρδιαγγειακό σύνθετο (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο MI, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Δευτερεύον νεφρικό σύνθετο (νεφρικός θάνατος, ESRD, παρατεταμένη μείωση 40% του eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Καρδιαγγειακός θάνατος	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

\* PY=έτη ασθενών

\*\* Δοκιμή μη κατωτερότητας για να καταδειχθεί ότι το άνω όριο του 95% CI για τον λόγο κινδύνου είναι μικρότερο από 1,3

Στις αναλύσεις για την εξέλιξη της λευκωματουρίας (μεταβολή από νορμολευκωματουρία σε μικρολευκωματουρία ή μακρολευκωματουρία, ή από μικρολευκωματουρία σε μακρολευκωματουρία), ο εκτιμώμενος λόγος κινδύνου ήταν 0,86 (95% CI 0,78, 0,95) για τη λιναγλιπτίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου.

#### Μελέτη καρδιαγγειακής ασφάλειας της λιναγλιπτίνης (CAROLINA)

Η CAROLINA ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη σε 6.033 ασθενείς με πρώιμο διαβήτη τύπου 2 και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή εγκατεστημένες επιπλοκές, οι οποίοι έλαβαν αγωγή με λιναγλιπτίνη 5 mg (3.023) ή γλιμεπιρίδη 1-4 mg (3.010) επιπρόσθετα της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής (συμπεριλαμβανομένης θεραπείας υποβάθρου με μετφορμίνη στο 83% των ασθενών) σύμφωνα με τα τοπικά θεραπευτικά πρότυπα για την HbA<sub>1c</sub> και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μέση ηλικία για τον πληθυσμό της μελέτης ήταν τα 64 έτη και συμπεριλήφθηκαν 2.030 (34%) ασθενείς ηλικίας ≥ 70 ετών. Ο πληθυσμός της μελέτης συμπεριέλαβε 2.089 (35%) ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και 1.130 (19%) ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> κατά την έναρξη. Η μέση HbA<sub>1c</sub> κατά την έναρξη ήταν 7,15%.

Η μελέτη σχεδιάστηκε για να καταδείξει μη κατωτερότητα για το κύριο καρδιαγγειακό τελικό σημείο, το οποίο ήταν ένα σύνθετο της πρώτης εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3P-MACE).

Μετά από μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 6,25 ετών, η λιναγλιπτίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων (βλ. πίνακα 3) σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη. Τα αποτελέσματα ήταν συμβατά για ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ή χωρίς μετοφορμίνη.

Πίνακας 3 Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) και θνησιμότητα κατά ομάδα θεραπείας στη μελέτη CAROLINA

	Λιναγλιπτίνη 5 mg		Γλιμεπιρίδη (1-4 mg)		Αναλογία κινδύνου (95% CI)
	Αριθμός ατόμων (%)	Ποσοστό επίπτωσης ανά 1.000 PY*	Αριθμός ατόμων (%)	Ποσοστό επίπτωσης ανά 1.000 PY*	
Αριθμός ασθενών	3.023		3.010		
Κύριο καρδιαγγειακό σύνθετο (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Καρδιαγγειακός θάνατος	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (HHF)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

\* PY=έτη ασθενών

\*\* Δοκιμή μη κατωτερότητας για να καταδειχθεί ότι το άνω όριο του 95% CI για τον λόγο κινδύνου είναι μικρότερο από 1,3

Για ολόκληρη την περίοδο θεραπείας (διάμεσος χρόνος υπό θεραπεία 5,9 έτη), το ποσοστό των ασθενών με μέτρια ή σοβαρή υπογλυκαιμία ήταν 6,5% με τη λιναγλιπτίνη έναντι 30,9% με τη γλιμεπιρίδη, ενώ σοβαρή υπογλυκαιμία παρουσιάστηκε στο 0,3% των ασθενών με τη λιναγλιπτίνη έναντι 2,2% με τη γλιμεπιρίδη.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη λιναγλιπτίνη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τον διαβήτη Τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης έχει εκτεταμένα χαρακτηριστεί σε υγιή άτομα και ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης 5 mg σε υγιείς εθελοντές ή ασθενείς, η λιναγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (διάμεση τιμή  $T_{max}$ ) να λαμβάνουν χώρα 1,5 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης.

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της λιναγλιπτίνης μειώνονται με τριφασικό τρόπο με μεγάλο τελικό χρόνο ημιζωής (τελικός χρόνος ημιζωής της λιναγλιπτίνης πάνω από 100 ώρες), που κυρίως

σχετίζεται με την ισχυρή, που μπορεί να κορεστεί, σύνδεση της λιναγλιπτίνης στο DPP-4 και δεν συμβάλλει στη συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής για συσσώρευση της λιναγλιπτίνης, όπως προσδιορίστηκε με από του στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων 5 mg λιναγλιπτίνης, είναι περίπου 12 ώρες. Μετά από χορήγηση 5 mg λιναγλιπτίνης μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται με την τρίτη δόση. Η AUC πλάσματος της λιναγλιπτίνης αυξήθηκε κατά περίπου 33% μετά από δόσεις των 5 mg στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με την πρώτη δόση. Οι ενδοατομικοί και οι διατομικοί συντελεστές μεταβλητότητας της AUC της λιναγλιπτίνης ήταν χαμηλοί (12,6% και 28,5%, αντίστοιχα). Λόγω του ότι η σύνδεση της λιναγλιπτίνης στο DPP-4 είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, η φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης με βάση τη συνολική έκθεση δεν είναι γραμμική. Πράγματι, η συνολική AUC πλάσματος της λιναγλιπτίνης αυξήθηκε λιγότερο σε σχέση με την κινητική που είναι ανάλογη της δόσης, ενώ η μη συνδεδεμένη AUC αυξάνεται περίπου ανάλογα της δόσης. Η φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης ήταν γενικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

### Απορρόφηση

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λιναγλιπτίνης είναι περίπου 30%. Η συγχορήγηση ενός γεύματος πλούσιου σε λιπαρά με τη λιναγλιπτίνη παρέτεινε το χρόνο επίτευξης της  $C_{max}$  κατά 2 ώρες και μείωσε τη  $C_{max}$  κατά 15% αλλά δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC 0-72h. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση των μεταβολών της  $C_{max}$  και του  $T_{max}$ . Ως εκ τούτου, η λιναγλιπτίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

### Κατανομή

Ως αποτέλεσμα της σύνδεσης στους ιστούς, ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 5 mg λιναγλιπτίνης σε υγιή άτομα είναι περίπου 1.110 λίτρα, κάτι που δείχνει ότι η λιναγλιπτίνη κατανέμεται εκτεταμένα στους ιστούς. Η σύνδεση της λιναγλιπτίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος εξαρτάται από τη συγκέντρωση, μειούμενη από περίπου 99% σε 1 nmol/l στο 75-89% σε  $\geq 30$  nmol/l, κάτι που αντικατοπτρίζει κορεσμό της σύνδεσης στο DPP-4 με αύξηση της συγκέντρωσης της λιναγλιπτίνης. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, όπου το DPP-4 είναι πλήρως κορεσμένο, το 70-80% της λιναγλιπτίνης συνδέθηκε σε πρωτεΐνες του πλάσματος άλλες από το DPP-4, κι έτσι το 30-20% ήταν μη συνδεδεμένο στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης 10 mg λιναγλιπτίνης επισημασμένης με [ $^{14}C$ ], περίπου 5% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα. Ο μεταβολισμός παίζει δευτερεύοντα ρόλο στην απομάκρυνση της λιναγλιπτίνης. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση με σχετική έκθεση στη λιναγλιπτίνη 13,3% ανιχνεύθηκε ένας κύριος μεταβολίτης, ο οποίος ευρέθη ότι είναι φαρμακολογικά αδρανής και ως εκ τούτου δεν συμβάλλει στη ανασταλτική δραστηριότητα της λιναγλιπτίνης για το DPP-4 πλάσματος.

### Απέκκριση

Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης λιναγλιπτίνης επισημασμένης με [ $^{14}C$ ], σε υγιή άτομα, περίπου το 85% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα κόπρανα (80%) ή στα ούρα (5%) εντός 4 ημερών από τη χορήγηση. Η νεφρική κάθαρση στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν περίπου 70 ml/min.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Μια πολλαπλής δόσης, ανοικτή μελέτη διεξήχθη προκειμένου να εκτιμηθεί η φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης (δόση 5 mg) σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε σύγκριση με υγιή άτομα ελέγχου. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ταξινομημένη με βάση την κάθαρση κρεατινίνης ως ήπια (50 έως < 80 ml/min), μέτρια (30 έως < 50 ml/min) και σοβαρή (< 30 ml/min), καθώς και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Επιπρόσθετα, ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (< 30 ml/min) συγκρίθηκαν με ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η κάθαρση κρεατινίνης υπολογίστηκε μέσω

μετρήσεων της 24 ωρης κάθαρσης κρεατινίνης ή εκτιμήθηκε από την κρεατινίνη του ορού με βάση τον τύπο των Cockcroft-Gault:  $CrCl = (140 - \text{ηλικία}) \times \text{βάρος}/72 \times \text{κρεατινίνη ορού}$  [ $\times 0,85$  για γυναίκες], όπου η ηλικία είναι σε έτη, το βάρος σε kg και η κρεατινίνη ορού σε mg/dl. Υπό συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης, η έκθεση στη λιναγλιπτίνη σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμη με αυτή των υγιών ατόμων. Σε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, μια μέτρια αύξηση στην έκθεση, περίπου 1,7 φορές, παρατηρήθηκε σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η έκθεση σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αυξήθηκε κατά περίπου 1,4 φορές σε σύγκριση με ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι προβλέψεις για την AUC της λιναγλιπτίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) έδειξαν συγκρίσιμη έκθεση με αυτή ασθενών με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Επιπρόσθετα, η λιναγλιπτίνη δεν αναμένεται να απομακρύνεται σε θεραπευτικά σημαντικό βαθμό μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης. Ως εκ τούτου, δεν είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης της λιναγλιπτίνης σε ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας.

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε μη διαβητικούς ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Child-Pugh), η μέση AUC και  $C_{max}$  της λιναγλιπτίνης ήταν παρόμοιες με αυτές των υγιών ζευγών ελέγχου μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων 5 mg λιναγλιπτίνης. Δεν προτείνεται ρύθμιση της δοσολογίας της λιναγλιπτίνης για διαβητικούς ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

#### *Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)*

Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας με βάση τον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI). Ο BMI δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των δεδομένων Φάσης I και Φάσης II. Οι κλινικές δοκιμές πριν την Άδεια Κυκλοφορίας έχουν διεξαχθεί σε BMI έως 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Φύλο*

Δεν είναι απαραίτητη ρύθμιση της δοσολογίας με βάση το φύλο. Το φύλο δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των δεδομένων Φάσης I και Φάσης II.

#### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας με βάση την ηλικία έως 80 ετών, καθώς η ηλικία δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των δεδομένων Φάσης I και Φάσης II. Τα ηλικιωμένα άτομα (65 έως 80 έτη, ο γηραιότερος ασθενής ήταν 78 ετών) είχαν συγκρίσιμες συγκεντρώσεις πλάσματος της λιναγλιπτίνης σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Μια παιδιατρική μελέτη Φάσης 2 εξέτασε τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική 1 mg και 5 mg λιναγλιπτίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας  $\geq 10$  έως  $< 18$  ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που απαντώνται στα ενήλικα άτομα. Λιναγλιπτίνη 5 mg κατέδειξε ανωτερότητα έναντι του 1 mg όσον αφορά την κατώτατη αναστολή της DPP-4 (72% έναντι 32%,  $p=0,0050$ ) και αριθμητικά μεγαλύτερη μείωση όσον αφορά την προσαρμοσμένη μέση αλλαγή από την αρχική τιμή στην HbA<sub>1c</sub> (-0,63% έναντι -0,48%, μη σημαντική). Λόγω της περιορισμένης φύσης του συνόλου των δεδομένων, τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

#### *Φυλή*

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δοσολογίας με βάση τη φυλή. Η φυλή δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στις συγκεντρώσεις πλάσματος της λιναγλιπτίνης με βάση μια σύνθετη ανάλυση των διαθέσιμων φαρμακοκινητικών δεδομένων, που περιελάμβανε Καυκάσιους, Ισπανόφωνους, Αφρικανούς και Ασιάτες ασθενείς. Επιπρόσθετα, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της λιναγλιπτίνης βρέθηκε ότι είναι παρόμοια σε εξειδικευμένες μελέτες Φάσης I σε Ιάπωνες, Κινέζους και Καυκάσιους υγιείς εθελοντές.

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το ήπαρ, τα νεφρά και ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι τα κύρια όργανα-στόχοι της τοξικότητας στους μύες και τους επίμυες, σε επαναλαμβανόμενες δόσεις λιναγλιπτίνης μεγαλύτερες από 300 φορές της ανθρώπινης έκθεσης.

Στους επίμυες, επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής, τον θυρεοειδή και τα λεμφοειδή όργανα εμφανίστηκαν σε έκθεση πάνω από 1.500 φορές της ανθρώπινης. Ισχυρές ψευδο-αλλεργικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε μέτριες δόσεις στους σκύλους και προκάλεσαν δευτερογενώς καρδιαγγειακές μεταβολές, οι οποίες θεωρήθηκαν εξειδικευμένες για τους σκύλους. Το ήπαρ, τα νεφρά, ο στόμαχος, τα αναπαραγωγικά όργανα, ο θύμος αδένας, ο σπλήνας και οι λεμφαδένες ήταν τα όργανα –στόχοι της τοξικότητας σε πιθήκους *Cynomolgus* σε έκθεση πάνω από 450 φορές της ανθρώπινης. Σε περισσότερο από 100 φορές της ανθρώπινης έκθεσης, το κύριο εύρημα σε αυτούς τους πιθήκους ήταν ερεθισμός του στομάχου.

Η λιναγλιπτίνη και ο κύριος μεταβολίτης της δεν έδειξαν γονιδοτοξική δυνατότητα.

Μελέτες καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε επίμυες και μύες δεν αποκάλυψαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε επίμυες ή άρρενες μύες. Μια σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κακοήθους λεμφώματος μόνο σε θηλυκούς μύες στη μέγιστη δόση (> 200 φορές της ανθρώπινης έκθεσης) δεν θεωρείται σχετική για τον άνθρωπο (επεξήγηση: μη σχετιζόμενη με τη θεραπεία αλλά λόγω υψηλά μεταβλητής επίπτωσης στο υπόβαθρο). Με βάση αυτές τις μελέτες δεν υπάρχει ανησυχία για καρκινογένεση στον άνθρωπο.

Το επίπεδο μη παρατήρησης δυσμενών επιδράσεων (NOAEL) για τη γονιμότητα, την πρόωμη εμβρυϊκή ανάπτυξη και την τερατογένεση στους επίμυες ήταν > 900 φορές της ανθρώπινης έκθεσης. Το NOAEL για μητρική τοξικότητα, τοξικότητα στο έμβρυο/κύημα και τοξικότητα στους απογόνους για τους επίμυες ήταν 49 φορές της ανθρώπινης έκθεσης. Δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος επίδραση σε κόνικλους σε > 1.000 φορές της ανθρώπινης έκθεσης. Για την τοξικότητα στο έμβρυο/κύημα στους κόνικλους επιτεύχθηκε NOAEL 78 φορές της ανθρώπινης έκθεσης και για την μητρική τοξικότητα το NOAEL ήταν 2,1 φορές της ανθρώπινης έκθεσης. Ως εκ τούτου, θεωρείται απίθανο η λιναγλιπτίνη να επηρεάζει την αναπαραγωγή σε θεραπευτικές εκθέσεις στον άνθρωπο.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη  
Άμυλο (αραβοσίτου) προζελατινοποιημένο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Κοποβιδόνη  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με υμένιο

Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο τιτανίου (E171)  
Τάλκης  
Πολυαιθυλενογλυκόλη (6000)  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

### 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.



### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από αλουμίνιο/αλουμίνιο σε κουτιά που περιέχουν 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 και 120 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 24 Αυγούστου 2011  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαρτίου 2016

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
5ο χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου  
Κορωπί, Αττική, 19441  
Ελλάδα

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trajenta 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
λιναγλιπτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε δισκίο περιέχει 5 mg λιναγλιπτίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
56 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
84 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
98 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
120 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Trajenta 5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΕΣ (ΜΕ ΔΙΑΤΡΗΣΗ)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Trajenta 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Λιναγλιπτίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Trajenta 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Λιναγλιπτίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Trajenta και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Trajenta
3. Πώς να πάρετε το Trajenta
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Trajenta
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Trajenta και ποια είναι η χρήση του**

Το Trajenta περιέχει τη δραστική ουσία λιναγλιπτίνη, η οποία ανήκει σε μία ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «από του στόματος αντιδιαβητικά». Τα από του στόματος αντιδιαβητικά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των υψηλών επιπέδων σακχάρου αίματος. Δρουν βοηθώντας τον οργανισμό σας να μειώσει τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας.

Το Trajenta χρησιμοποιείται για τον «διαβήτη τύπου 2» στους ενήλικες, εάν η νόσος δεν μπορεί να ελεγχθεί επαρκώς με ένα από του στόματος αντιδιαβητικό φάρμακο (μετφορμίνη ή σουλφονουρία) ή δίαιτα και άσκηση μόνο. Το Trajenta μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα π.χ. μετφορμίνη, σουλφονουρίες (π.χ. γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη), εμπαγλιφλοζίνη ή ινσουλίνη.

Είναι σημαντικό να ακολουθείτε τις συμβουλές σχετικά με τη δίαιτα και την άσκηση που σας έχουν δοθεί από τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Trajenta**

##### **Μην πάρετε το Trajenta**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη λιναγλιπτίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

##### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Trajenta εάν:

- έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη) ή διαβητική κετοξέωση (μια επιπλοκή του διαβήτη με υψηλό σάκχαρο αίματος, ταχεία απώλεια βάρους, ναυτία ή έμετο). Το Trajenta δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία αυτών των καταστάσεων,

- παίρνετε ένα αντιδιαβητικό φάρμακο γνωστό ως μια «σουλφονουλουρία» (π.χ. γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη), ο γιατρός σας μπορεί να θέλει να μειώσει τη δόση της σουλφονουλουρίας όταν παίρνετε μαζί και το Trajenta ώστε να αποφύγει την υπερβολική μείωση του σακχάρου στο αίμα σας.
- είχατε αλλεργικές αντιδράσεις σε οποιοδήποτε φάρμακο παίρνετε για να ελέγξετε το ποσό του σακχάρου στο αίμα σας.
- έχετε ή είχατε μια νόσο του παγκρέατος.

Εάν έχετε συμπτώματα οξείας παγκρεατίτιδας όπως επίμονο, σοβαρό στομαχικό άλγος (κοιλιακό πόνο) θα πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.

Εάν εμφανίσετε φυσαλίδες του δέρματος, αυτό μπορεί να αποτελεί ένα κλινικό σημείο μιας πάθησης που λέγεται πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε το Trajenta.

Οι διαβητικές δερματικές αλλοιώσεις είναι μια συχνή επιπλοκή του διαβήτη. Ως συμβουλή, θα πρέπει να ακολουθείτε τις συστάσεις για την υγιεινή του δέρματος και των ποδιών σας, όπως σας δόθηκαν από τον γιατρό ή το νοσοκόμο σας.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Trajenta δε συνιστάται για παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών.

### **Άλλα φάρμακα και Trajenta**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ιδιαίτερος, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν παίρνετε φάρμακα τα οποία περιέχουν οποιαδήποτε από τις παρακάτω δραστικές ουσίες:

- Καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη ή φαινυτοΐνη. Αυτά μπορεί να χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών σπασμών ή του χρόνιου πόνου.
- Ριφαμπικίνη. Αυτό είναι ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων όπως ηφυματίωση.

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Trajenta είναι επιβλαβές για το αγέννητο παιδί. Συνεπώς, είναι προτιμότερο να αποφύγετε να χρησιμοποιήσετε το Trajenta εάν είστε έγκυος.

Δεν είναι γνωστό εάν το Trajenta περνά στο ανθρώπινο γάλα κατά το θηλασμό. Πρέπει να αποφασιστεί από τον γιατρό σας εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Trajenta.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Trajenta δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων.

Εάν παίρνετε Trajenta σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα που λέγονται σουλφονουλουρίες και/ ή ινσουλίνη μπορεί να προκληθούν πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα (υπογλυκαιμία), που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγήσετε και να χρησιμοποιήσετε μηχανές ή να εργαστείτε σε μη ασφαλές περιβάλλον. Ωστόσο, ενδέχεται να συνιστάται πιο συχνός έλεγχος του σακχάρου στο αίμα για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας, ιδιαίτερα όταν το Trajenta συνδυάζεται με σουλφονουλουρία και/ή ινσουλίνη.

### **3. Πώς να πάρετε το Trajenta**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση του Trajenta είναι ένα δισκίο των 5 mg μία φορά την ημέρα.

Μπορείτε να πάρετε το Trajenta με ή χωρίς φαγητό.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Trajenta μαζί με ένα άλλο από του στόματος αντιδιαβητικό φάρμακο. Θυμηθείτε να παίρνετε όλα τα φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας, ώστε να πετύχετε το καλύτερο αποτέλεσμα για την υγεία σας.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Trajenta από την κανονική**

Εάν πάρετε περισσότερο Trajenta από ότι θα έπρεπε, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Trajenta**

- Εάν ξεχάσετε να πάρετε μία δόση του Trajenta, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο, εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε. Ποτέ να μην παίρνετε δύο δόσεις την ίδια ημέρα.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Trajenta**

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Trajenta χωρίς να συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα σακχάρου του αίματος σας μπορεί να αυξηθούν όταν σταματήσετε να παίρνετε το Trajenta.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

#### Μερικά συμπτώματα χρήζουν άμεσης ιατρικής περίθαλψης

Θα πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε το Trajenta και να επισκεφθείτε τον γιατρό σας αμέσως, εάν εμφανίσετε τα παρακάτω συμπτώματα χαμηλού σακχάρου αίματος: τρέμουλο, ιδρώτας, ανησυχία, θολή όραση, μυρμήγκιασμα στα χείλη, ωχρότητα, αλλαγή στη διάθεση ή σύγχυση (υπογλυκαιμία). Η υπογλυκαιμία (συχνότητα: πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει περισσότερο από έναν στους 10 ανθρώπους) είναι μια αναγνωρισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια όταν το Trajenta λαμβάνεται μαζί με μετφορμίνη και μια σουλφονουλουρία.

Μερικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία, συχνότητα όχι συχνή, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 100 ανθρώπους) ενώ έπαιρναν μόνο Trajenta ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές και περιλαμβάνουν συριγμό και λαχάνιασμα (βρογχική υπεραντιδραστικότητα, συχνότητα μη γνωστή, η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Μερικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει εξάνθημα (συχνότητα όχι συχνή), σπυράκια (κνίδωση, συχνότητα σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) και πρήξιμο του προσώπου, των χεριών, της γλώσσας και του λαιμού που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση (αγγειοοίδημα, συχνότητα σπάνια). Εάν εμφανίσετε κάποια από τα προαναφερθέντα σημεία ασθένειας, σταματήστε να παίρνετε το Trajenta και καλέστε το γιατρό σας αμέσως. Ο γιατρός σας μπορεί να σας

συνταγογραφήσει ένα φάρμακο που θα θεραπεύσει την αλλεργική σας αντίδραση και ένα άλλο φάρμακο για το διαβήτη σας.

Μερικοί ασθενείς έχουν εμφανίσει φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα, συχνότητα σπάνια, μπορεί να επηρεάσει έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) ενώ έπαιρναν μόνο Trajenta ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη.

**ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ** να παίρνετε το Trajenta και επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- Σοβαρό και επίμονο πόνο στην κοιλιά (περιοχή του στομάχου) που ενδέχεται να αντανακλά στην πλάτη σας, καθώς και ναυτία και έμετο, διότι κάτι τέτοιο θα μπορούσε να αποτελεί σημείο ενός φλεγμίνοντος παγκρέατος (παγκρεατίτιδα).

Μερικοί ασθενείς εμφάνισαν τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ έπαιρναν μόνο Trajenta ή σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία του διαβήτη:

- Συχνές: αυξημένο επίπεδο λιπάσης στο αίμα.
- Όχι συχνές: ερεθισμένη μύτη ή λαιμός (ρινοφαρυγγίτιδα), βήχας, δυσκοιλιότητα (σε συνδυασμό με ινσουλίνη), αυξημένο επίπεδο αμυλάσης στο αίμα.
- Σπάνιες: φυσαλίδες στο δέρμα (πομφολυγώδες πεμφιγοειδές).

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Trajenta**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και το κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Να μη χρησιμοποιείτε το Trajenta εάν η συσκευασία είναι φθαρμένη ή εμφανίζει σημεία παραποίησης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Trajenta**

- Η δραστική ουσία είναι η λιναγλιπτίνη.  
Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο) περιέχει 5 mg λιναγλιπτίνης

- Τα άλλα συστατικά είναι  
Πυρήνας δισκίου: Μαννιτόλη, άμυλο (αραβοσίτου) προζελατινοποιημένο, άμυλο αραβοσίτου, κοποβιδόνη, στεατικό μαγνήσιο  
Επικάλυψη με υμένιο: Υπρομελλόζη, διοξείδιο τιτανίου (E171), τάλκης, πολυαιθυλενογλυκόλη (6000), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

### **Εμφάνιση του Trajenta και περιεχόμενα της συσκευασίας**

- Τα δισκία Trajenta 5 mg είναι στρογγυλά διαμέτρου 8 mm, ελαφρώς ερυθρού χρώματος και έχουν χαραγμένο το "D5" στη μία πλευρά και το λογότυπο της Boehringer Ingelheim στην άλλη.
- Το Trajenta διατίθεται σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από αλουμίνιο/αλουμίνιο. Τα μεγέθη συσκευασίας είναι 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 και 120 x 1 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα μεγέθη συσκευασίας στη χώρα σας.

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

### **Παρασκευαστής**

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
5ο χλμ. Παιανίας – Μαρκοπούλου  
Κορωπί, Αττική, 19441  
Ελλάδα

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**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

**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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.