

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trajenta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg linagliptiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

8 mm läbimõõduga ümmargune helepunane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühele küljele on graveeritud "D5" ja teisele küljele Boehringer Ingelheimi logo.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Trajenta on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks, lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, monoterapiana:

- kui metformiini ei taluta või on vastunäidustatud neerupuudulikkuse tõttu; kombinatsioonravina:
- kombinatsioonis teiste diabeediravimitega, sh insuliiniga, kui need ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli (olemasolevaid uuringuandmeid erinevate kombinatsioonide kohta vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Linagliptiini annus on 5 mg üks kord ööpäevas. Linagliptiini lisamisel metformiinile peab metformiini annus jääma samasuguseks ning samaaegselt manustama linagliptiini.

Kui linagliptiini kasutatakse kombineeritult sulfonüüluureaga või insuliiniga, võib kaalutleda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist, et vähendada hüpotlükeemia riski (vt lõik 4.4).

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerupuudulikkus*

Neerupuudulikkusega patsientidel ei ole linagliptiini annust vaja muuta.

##### *Maksapuudulikkus*

Farmakokineetika uuringud on näidanud, et maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuid kliiniline kogemus selliste patsientidega puudub.

##### *Eakad*

Vanusel põhinevalt ei ole annuse kohandamine vajalik.

Siiski on kliiniline kogemus vanemate kui 80-aastaste patsientidega piiratud ja tuleb olla ettevaatlik selle erirühma ravimisel.

### Lapsed

Linagliptiini ohutus ja efektiivsus lastel ning noorukitel pole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Tablette võib võtta ööpäeva jooksul mistahes ajal, kas koos söögiga või ilma. Kui annus on vahele jäänud, tuleb see võtta niipea kui see patsiendile meenub. Ühel päeval ei tohi võtta kahekordset annust.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Üldine

Linagliptiini ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel või diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

### Hüpoglükeemia

Linagliptiini monoterapia korral oli hüpoglükeemia esinemissagedus võrreldav platseeboravimi kasutamisega.

Kliinilises uuringus, milles linagliptiin oli üks komponent kombinatsioonravist selliste ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt ei põhjusta hüpoglükeemiat (metformiin), oli linagliptiini puhul registreeritud hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane platseebot võtnud patsientidel täheldatuga.

Kui linagliptiin lisati sulfonüüluureale (metformiini foonil), oli hüpoglükeemia esinemissagedus kõrgem kui platseebo puhul (vt lõik 4.8).

On teada, et sulfonüüluuread ja insuliin põhjustavad hüpoglükeemiat. Seega tuleb olla tähelepanelik, kui linagliptiini kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluureaga ja/või insuliiniga. Võib kaalutleda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

### Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Linagliptiini turustamisjärgse kogemuse käigus on spontaanselt teatatud sellisest kõrvaltoimest nagu äge pankreatiit. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Pankreatiidi kahtlusel tuleb Trajenta kasutamine lõpetada. Kui ägeda pankreatiidi diagnoos kinnitub, ei tohi ravi Trajentaga uuesti alustada. Patsientidel, kellel on anamneesis pankreatiit, tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

### Põieendpemfigoid

Linagliptiini võtvatel patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud põieendpemfigoidi juhtudest. Põieendpemfigoidi kahtlusel tuleb Trajenta kasutamine lõpetada.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

### Koostoimete hinnang *in vitro*

Linagliptiin on CYP isoensüüm CYP3A4 nõrgalt konkureeriv ja nõrk või mõõdukas toime mehhanismil põhinev inhibiitor, kuid ei inhibeeri teisi CYP isoensüüme. Ta ei indutseeri CYP isoensüüme.

Linagliptiin on P-glükoproteiini substraat ning P-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini transpordi nõrk inhibiitor. Neil tulemustel ja *in vivo* koostoime uuringutel põhinevalt peetakse vähetõenäoliseks, et linagliptiin põhjustab koostoimeid teiste P-gp substraatidega.

### Koostoimete hinnang *in vivo*

#### Teiste ravimite toimed linagliptiinile

Allpool kirjeldatud kliinilised andmed näitavad, et kliiniliselt oluliste koostoimete risk samaaegselt manustatud ravimitega on madal.

*Rifampitsiin:* 5 mg linagliptiini ja rifampitsiini, P-glükoproteiini ja CYP3A4 tugeva indutseerija, mitmekordse koosmanustamise tulemuseks oli linagliptiini tasakaaluseisundi AUC vähenemine 39,6% võrra ja  $C_{max}$  vähenemine 43,8% võrra ning umbes 30% vähenenud DPP-4 inhibeerimine minimaalsete kontsentratsioonide korral. Seega ei pruugi kombinatsioonis P-gp tugevate indutseerijatega linagliptiini täielik efektiivsus saabuda, eriti kui P-gp indutseerijaid manustatakse pikaajaliselt. Manustamist koos teiste P-glükoproteiini ja CYP3A4 tugevate indutseerijatega – nagu karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoin – ei ole uuritud.

*Ritonaviir:* linagliptiini 5 mg suukaudse ühekordse annuse ja ritonaviiri, tugeva P-glükoproteiini ja CYP3A4 inhibiitori, korduvate 200 mg suukaudsete annuste samaaegsel manustamisel suurenes linagliptiini AUC ligikaudu kaks korda ja  $C_{max}$  ligikaudu kolm korda. Seondumata kontsentratsioonid, mis on linagliptiini terapeutilise annuse korral tavaliselt alla 1%, tõusid 4...5-kordselt pärast koos ritonaviiriga manustamist. Linagliptiini plasma tasakaalukontsentratsiooni modelleerimised koos ritonaviiriga ja ilma näitasid, et tsirkuleeriva ravimihulga suurenemisega ei kaasne kumulatsiooni suurenemist. Neid muutusi linagliptiini farmakokineetikas ei peetud kliiniliselt olulisteks. Seega ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid ka teiste P-glükoproteiini/CYP3A4 inhibiitoritega.

*Metformiin:* metformiin 850 mg kolm korda ööpäevas ja linagliptiin 10 mg üks kord ööpäevas mitmekordne koos manustamine ei muutnud tervetel vabatahtlikel kliiniliselt olulisel määral linagliptiini farmakokineetikat.

*Sulfonüüluuread:* samaaegne glibenklamiidi (gliburiidi) ühekordse annuse 1,75 mg manustamine ei muutnud 5 mg linagliptiini tasakaalukontsentratsioonide farmakokineetikat.

#### Linagliptiini toimed teistele ravimitele

Kliinilistes uuringutes, nagu allpool kirjeldatud, ei avaldanud linagliptiin kliiniliselt olulist toimet metformiini, gliburiidi, simvastatiini, varfariini, digoksiini ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale, millel on *in vivo* tõestatud vähene kalduvus põhjustada ravimkoostoimeid CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glükoproteiini ja orgaanilise katioontransportija (OCT, *organic cationic transporter*) substraatidega.

*Metformiin:* linagliptiini 10 mg ööpäevaste annuste korduv manustamine koos 850 mg metformiiniga, mis on OCT substraat, ei avaldanud tervetel vabatahtlikel olulist toimet metformiini farmakokineetikale. Seega linagliptiin ei ole OCT-vahendatud transpordi inhibiitor.

*Sulfonüüluuread:* linagliptiini ööpäevaste suukaudsete annuste 5 mg korduval manustamisel koos glibenklamiidi (gliburiidi) ühekordse suukaudse annusega 1,75 mg kaasnes nii glibenklamiidi AUC kui  $C_{max}$  kliiniliselt mitteoluline, 14% vähenemine. Kuna glibenklamiid metaboliseerub eeskätt CYP2C9 abil, toetavad need andmed ka järeldust, et linagliptiin ei ole CYP2C9 inhibiitor. Kliinilise tähtsusega koostoimeid ei ole oodata ka teiste sulfonüüluureatega (nt glipisiid, tolbutamiid ja glimepiriid), mis – samuti nagu glibenklamiid – elimineeritakse eeskätt CYP2C9 abil.

*Digoksiin:* korduv 5 mg linagliptiini manustamine koos korduvate igapäevaste digoksiini 0,25 mg annustega ei avaldanud tervetel vabatahtlikel toimet digoksiini farmakokineetikale. Seega ei ole linagliptiin P-glükoproteiini poolt vahendatud transpordi inhibiitor *in vivo*.

*Varfariin:* linagliptiini korduvad ööpäevased annused 5 mg ei muutnud ühekordse annusena manustatud S(-) või R(+) varfariini (CYP2C9 substraat) farmakokineetikat.

*Simvastatiin:* linagliptiini korduvad ööpäevased annused avaldasid tervetel vabatahtlikel simvastatiini, tundliku CYP3A4 substraadi tasakaalukontsentratsioonide farmakokineetikale minimaalset toimet. Pärast linagliptiini supratherapeutilise 10 mg annuse manustamist samaaegselt 40 mg simvastatiiniga ööpäevas 6 päeva vältel suurenes simvastatiini plasma AUC 34% võrra ja plasma  $C_{max}$  10% võrra.

*Suukaudsed kontratseptiivid:* 5 mg linagliptiini samaaegne manustamine ei muutnud levonorgestreeli ega etinüülöstradioli tasakaalukontsentratsioonide farmakokineetikat.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Uuringuid linagliptiini kasutamise kohta rasedatel ei ole läbi viidud. Loomkatsed ei ole näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena oleks parem vältida linagliptiini kasutamist raseduse ajal.

### Imetamine

Olemasolevad farmakokineetilised andmed loomadel on näidanud, et linagliptiin/metaboliidid erituvad piima. Riski rinnapiimatoidul imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või linagliptiinravi katkestamine/jätkamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Linagliptiiniga ei ole läbi viidud uuringuid, mis kajastaksid selle toimet inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei ole näidanud otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Linagliptiin ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Siiski tuleb patsiente hoiatada hüpoglükeemia riski eest, eriti kui ravimit kombineeritakse sulfonüüluurea ja/või insuliiniga.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Platseebokontrolliga uuringute koondanalüüsis oli platseebot saanud patsientidel üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane 5 mg linagliptiini puhul nähtuga (63,4% *versus* 59,1%).

Ravi lõpetamine kõrvaltoimete tõttu oli sagedasem platseebot saanud patsientidel kui neil, keda raviti 5 mg linagliptiiniga (4,3% *versus* 3,4%).

Kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimeks on olnud "hüpoglükeemia", mida täheldati kolmekordse kombinatsiooni – linagliptiini, metformiini ja sulfonüüluurea – korral 14,8% patsientidest, võrreldes 7,6%-ga platseebot saanud patsientidest.

Platseebokontrollitud uuringutes esines 4,9%-l linagliptiini saanud patsientidest kõrvaltoimena hüpoglükeemia. Neist juhtudest 4,0% olid kerged ja 0,9% mõõdukad ja 0,1% loeti raskeks. Pankreatiiti tuvastati sagedamini linagliptiini rühma randomiseeritud patsientidel (7 juhtumit 6 580 patsiendiaasta kohta *versus* 2 juhtumit 4 383 patsiendiaasta kohta platseeborühmas).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kuna foonravi avaldab mõju kõrvaltoimetele (nt hüpoglükeemia juhtudele), analüüsiti ja esitati kõrvaltoimed vastavatest ravirežiimidest lähtuvalt (monoteraapia, lisaks metformiinile, lisaks metformiini ja sulfonüüluurea ravimi kombinatsioonile ning lisaks insuliinile).

Platseebokontrollitud uuringud hõlmasid uuringuid, kus linagliptiini kasutati järgnevalt:

- lühiajalise monoteraapiana kestusega kuni 4 nädalat
- monoteraapiana kestusega  $\geq 12$  nädalat
- lisaks metformiinile
- lisaks metformiinile + sulfonüüluurea ravimile
- lisaks metformiinile ja empagliflozinile
- lisaks insuliinile koos metformiiniga või ilma metformiinita

Organsüsteemi klassi ja MedDRA eelistatavate terminite alusel klassifitseeritud kõrvaltoimed, mida täheldati patsientidel, kes said topeltvormides uuringutes 5 mg linagliptiini monoterapias või lisaravina, on esitatud allpool toodud tabelis vastavalt ravirežiimile (vt tabel 1).

Kõrvaltoimed on loetletud absoluutse esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Tabel 1. Kõrvaltoimed, mida täheldati patsientidel, kes said linagliptiini 5 mg ööpäevas kas monoterapias või täiendava ravina kliinilises uuringus ja turuletulekujärgse kogemuse käigus (esinemissagedused on tuvastatud platseebokontrolliga uuringute koondanalüüsist).

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoimete esinemissagedus raviskeemi kaupa				
	Linagliptiini monoterapia	Linagliptiin + metformiin	Linagliptiin + metformiin + sulfonüüluurea	Linagliptiin + insuliin	Linagliptiin + metformiin + empaglifloosiin
Infektsioonid ja infestatsioonid					
<i>Nasofarüngiit</i>	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata	aeg-ajalt	teadmata
Immuunsüsteemi häired					
<i>Ülitundlikkus (näiteks bronhide hüperreaktiivsus)</i>	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Ainevahetus- ja toitumishäired					
<i>Hüpoglükeemia</i>			väga sage		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired					
<i>Kõha</i>	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata	aeg-ajalt	teadmata
Seedetrakti häired					
<i>Pankreatiit</i>	teadmata	teadmata	teadmata	aeg-ajalt	teadmata
<i>Kõhukinnisus</i>				aeg-ajalt	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused					
<i>Angioödeem*</i>	harv				
<i>Urtikaaria*</i>	harv				
<i>Lööve*</i>	aeg-ajalt				
<i>Põieendpempfigoid*</i>	teadmata				
Uuringud					
<i>Amülaasi taseme tõus</i>	harv	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata	aeg-ajalt
<i>Lipaasi sisalduse tõus**</i>	sage	sage	sage	sage	sage

\*Turuletulekujärgse kogemuse põhjal

\*\* Kliinilistes uuringutes täheldatud lipaasi sisalduse tõusu (> 3 x ULN) põhjal

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Tervete inimestega läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes taluti linagliptiini ühekordseid annuseid kuni 600 mg (vastab 120-kordsele soovituslikule annusele) üldiselt hästi. Üle 600 mg annustega seoses inimestel kogemus puudub.

### Ravi

Üleannustamise korral on õigustatud tavaliste toetusmeetmete, nt imendumata aine seedetraktist eemaldamise rakendamine, kliiniline monitooring ja vajadusel kliiniliste abinõude kasutuselevõtt.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Diabeedi raviks kasutatavad ained, dipeptidüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid, ATC-kood: A10BH05

### Toimemehhanism

Linagliptiin inhibeerib ensüüm DPP-4 (dipeptidüülpeptidaas 4, EC 3.4.14.5), mis on inkretiinhormoonide GLP-1 ja GIP (glükagoonitaoline peptiid1, glükoosõltuv insulintroopne polüpeptiid) inaktivatsioonis osalev ensüüm. Ensüüm DPP-4 lagundab need hormoonid kiiresti. Mõlemad inkretiinhormoonid on kaasatud glükoosi homeostaasi füsioloogilisse regulatsiooni. Inkretiinid nõrhistuvad madalal põhitasemel kogu ööpäeva vältel ning tasemed tõusevad vahetult pärast sööki. GLP-1 ja GIP suurendavad insuliini biosünteesi ja eritumist pankrease  $\beta$ -rakkudest nii normaalse kui kõrgeenenud vere glükoosisisalduse korral. Lisaks vähendab GLP-1 ka glükagooni sekretsiooni pankrease  $\alpha$ -rakkudest, mille tulemusel väheneb glükoosi väljutus maksast. Linagliptiin seondub pöörduvalt ja väga efektiivselt DPP-4-ga ning põhjustab seega inkretiinitaseme püsivat suurenemist ja toimekestuse pikenemist. Glükoosist sõltuvalt suurendab linagliptiin insuliini sekretsiooni ja vähendab glükagooni sekretsiooni, mille tagajärjeks on üldine glükoosi homeostaasi paranemine. Linagliptiin seondub valikuliselt DPP-4-ga ja näitab >10 000-kordset selektiivsust DPP-8 või DPP-9 aktiivsusega võrreldes *in vitro*.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks viidi läbi 8 III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringut, millesse oli kaasatud 5 239 patsienti 2. tüüpi suhkurtõvega, kellest 3 319 said linagliptiinravi. Nendesse uuringutesse oli lülitatud 929 vähemalt 65-aastast patsienti, kes said linagliptiini. Uuringus sai linagliptiini ka 1 238 kergekujulise neerupuudulikkusega ja 143 mõõduka neerupuudulikkusega patsienti. Linagliptiini manustamisega üks kord ööpäevas kaasnes glükeemilise kontrolli oluline paranemine ilma kliiniliselt olulise kehakaalumuutusega. Glükosüleeritud hemoglobiini A1c (HbA1c) taseme langused olid erinevates alarühmades, sealhulgas soo, vanuse, neerupuudulikkuse ja kehamassi indeksi (KMI) järgi jagatud gruppides, sarnased. Algtaseme suurema HbA1c väärtusega kaasnes suurem HbA1c langus. Koonduringutes täheldati olulist HbA1c languse erinevust aasia pärioluga patsientide (0,8%) ja europiidsete patsientide (0,5%) vahel.

*Linagliptiini monoterapia patsientidel, kellel metformiini ei saa kasutada*

Linagliptiini monoterapia efektiivsust ja ohutust hinnati 24-nädalase kestusega topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus. Patsientidel, kelle HbA1c väärtus algtasemel oli ligikaudu 8%, kaasnes

linagliptiinraviga 5 mg üks kord ööpäevas oluline HbA1c taseme paranemine (-0,69% muutus võrreldes platseeboga). Linagliptiini puhul esines ka oluline tühja kõhu plasma glükoosikontsentratsiooni (FPG, *fasting plasma glucose*) ning 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosikontsentratsiooni (PPG, *post-prandial glucose*) paranemine võrreldes platseeboga.

Linagliptiinravi saanud patsientidel täheldati samasugust hüpoglükeemia esinemissagedust nagu platseebo puhul.

18-nädalases topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus hinnati linagliptiini monoterapia efektiivsust ja ohutust ka patsientidel, kellele metformiinravi ei sobi kas talumatuse tõttu või vastunäidustuse tõttu neerupuudulikkuse korral. Linagliptiiniga kaasnes oluline HbA1c väärtuse paranemine (-0,57% muutus platseeboga võrreldes) keskmiselt HbA1c algtasemelt 8,09%. Linagliptiiniga kaasnes ka oluline tühja kõhu plasma glükoosikontsentratsiooni (FPG) taseme paranemine platseeboga võrreldes. Linagliptiinravi saanud patsientidel täheldati samasugust hüpoglükeemia esinemissagedust nagu platseebo puhul.

#### *Linagliptiin täiendava ravimina lisaks metformiinravile*

24-nädalases topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus hinnati linagliptiini ja metformiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust. Linagliptiiniga saavutati HbA1c oluline paranemine (-0,64% muutus platseeboga võrreldes) keskmiselt HbA1c algtasemelt 8%. Linagliptiini puhul esines ka oluline tühja kõhu plasma glükoosikontsentratsiooni (FPG, *fasting plasma glucose*) ning 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosikontsentratsiooni (PPG, *post-prandial glucose*) paranemine võrreldes platseeboga. Linagliptiinravi saanud patsientidel täheldati samasugust hüpoglükeemia esinemissagedust nagu platseebo puhul.

#### *Linagliptiin täiendava ravimina lisaks metformiini ja sulfonüüluurea preparaadi kombineeritud ravile*

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrollitud uuring, milles hinnati linagliptiini 5 mg annuse efektiivsust ja ohutust platseeboga võrreldes patsientidel, kellel ei saavutatud küllaldast ravitulemust metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsiooniga. Linagliptiini puhul esines oluline HbA1c näitaja paranemine (-0,62% muutus platseeboga võrreldes) keskmiselt HbA1c algtasemelt 8,14%. Samuti parandas linagliptiin platseeboga võrreldes oluliselt patsientide tühja kõhu plasma glükoosikontsentratsiooni (FPG) ja 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosikontsentratsiooni (PPG).

#### *Linagliptiin täiendava ravimina lisaks ravile metformiini- ja empaglifloosiini kombinatsiooniga*

Patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt ravile metformiini- ja empaglifloosiiniga [10 mg (n = 247) või 25 mg (n = 217)], andis 24-nädalane täiendav ravi linagliptiini 5 mg annusega tulemuseks kohandatud HbA1c vähenemise võrreldes algnäitajatega vastavalt -0,53% (oluline erinevus võrreldes platseebo lisamisega -0,32% (95% CI -0,52; -0,13)) ja -0,58% (oluline erinevus võrreldes platseebo lisamisega -0,47% (95% CI -0,66; -0,28)). Platseeboga võrreldes saavutas statistiliselt oluliselt suurem osa patsientidest, kelle ravieelne HbA1c oli  $\geq 7,0\%$  ja keda raviti linagliptiini 5 mg annusega, HbA1c sihtväärtuse  $< 7,0\%$ .

#### *Linagliptiin täiendava ravimina lisaks insuliinravile*

Ainult insuliinile või insuliini ja metformiini ja/või pioglitasoni kombinatsioonile 5 mg linagliptiini lisamise efektiivsust ja ohutust on hinnatud 24-nädalase kestusega topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus. Linagliptiiniga saadi HbA1c oluline paranemine (-0,65% võrreldes platseeboga) võrreldes HbA1c keskmise algtasemega 8,3%. Linagliptiiniga saadi platseeboga võrreldes ka oluline paranemine tühja kõhu plasma glükoosikontsentratsiooni (FPG) tasemes ning suurem osa patsientidest saavutas HbA1c sihtväärtuse  $< 7,0\%$ . See saavutati stabiilse insuliinannusega (40,1 RÜ). Rühmade vahel ei esinenud olulisi kehakaalu erinevusi. Toimed plasmalipiididele olid tühised. Linagliptiinravi saanud patsientidel täheldatud hüpoglükeemia esinemissagedus sarnanes platseebo puhul täheldatule (22,2% linagliptiin; 21,2% platseebo).

#### *24 kuu andmed linagliptiini kohta kasutamisel lisatuna metformiinile, võrreldes glimepiriidiga*

Uuringus, milles võrreldi linagliptiini 5 mg või glimepiriidi (keskmine annus 3 mg) lisamise efektiivsust ja ohutust patsientidele, kel esines ebapiisav glükeemiline kontroll metformiini monoterapia korral, täheldati keskmisi HbA1c taseme vähenemisi linagliptiini korral -0,16%



(keskmise HbA1c algtase 7,69%) ja glimepiriidi korral  $-0,36\%$  (keskmise HbA1c algtase 7,69%), kusjuures keskmine ravi erinevus oli  $0,20\%$  (97,5% CI: 0,09; 0,299). Hüpoglükeemia esinemissagedus oli linagliptiini rühmas oluliselt madalam (7,5%) kui glimepiriidi rühmas (36,1%). Linagliptiiniga ravitud patsientidel esines oluline keskmine kehakaalu langus algtasemega võrreldes, kusjuures glimepiriidi saanud patsientidel esines oluline kehakaalu tõus ( $-1,39$  vs  $+1,29$  kg).

*Linagliptiin täiendava ravimina raske neerupuudulikkusega patsientidel, 12-nädalased platseebokontrollitud andmed (stabiilne foon) ja 40-nädalane platseebokontrollitud jätku-uuring (kohandatav foon).*

Linagliptiini efektiivsust ja ohutust hinnati ka 2. tüüpi suhkurtõve ja raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel platseeboga võrreldes 12-nädalases topelpimedas uuringus, mille kestel hoiti glükeemilised foonravid stabiilsetena. Enamus patsiente (80,5%) said foonravina insuliini, kas ainsa ravimina või kombinatsioonis suukaudsete suhkurtõvevastaste ravimitega nagu sulfonüüluurea, gliiniid ja pioglitason. Lisaks viidi läbi 40-nädalane jätkuravi, mille vältel olid lubatud suhkurtõvevastaste foonravimite annuste kohandamised.

Linagliptiiniga kaasnesid olulised HbA1c taseme paranemised ( $-0,59\%$  muutus 12 nädala pärast, võrreldes platseeboga) keskmise HbA1c algtaseme  $8,2\%$  suhtes. HbA1c tasemes täheldati 52 nädala pärast  $-0,72\%$ -list erinevust platseeboga võrreldes.

Rühmade vahel ei esinenud olulisi kehakaalu erinevusi. Linagliptiiniga ravitud patsientidel täheldati suuremat hüpoglükeemia esinemissagedust kui platseebo patsientidel, mille võis omistada asümptomaatiliste hüpoglükeemia juhtude arvu sagenemisele linagliptiini korral. Rasket hüpoglükeemiajuhtude osas rühmadevahelised erinevused puudusid.

*Linagliptiin lisaravina 2. tüüpi suhkurtõvega eakatel (vanus  $\geq 70$  aastat)*

Linagliptiini efektiivsust ja ohutust 2. tüüpi suhkurtõvega eakatel (vanus  $\geq 70$  aastat) hinnati 24-nädalase kestusega topelpimedas uuringus. Foonravina said patsiendid metformiini ja/või sulfonüüluureat ja/või insuliini. Diabeedifoonravimite annused hoiti esimese 12 nädala jooksul stabiilsetena ning pärast seda oli lubatud annuseid korrigeerida. Linagliptiiniga saavutati HbA1c oluline paranemine ( $-0,64\%$  muutus, võrreldes platseeboga, 24 nädala pärast) keskmise  $7,8\%$  HbA1c algtasemega võrreldes. Linagliptiiniga kaasnes ka oluline tühja kõhu plasma glükoosikontsentratsiooni (FPG) taseme paranemine platseeboga võrreldes. Rühmade vahel ei esinenud olulisi kehakaalu erinevusi.

*Kardiovaskulaarne (KV) risk*

Sõltumatult hinnatud KV tüsistuste prospektiivses metaanalüüsis, mis hõlmas 19 kliinilist uuringut (kestus 18 nädala kuni 24 kuud) kokku 9459 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendiga, ei seostatud linagliptiinravi KV riski suurenemisega. Esmane tulemusnäitaja, milleks oli kardiovaskulaarse surma, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti, mitteletaalse lõppega ajuinfarkti või ebastabiilse stenokardia tõttu hospitaliseerimise esinemise või esimese esinemiseni kulunud aja koondnäitaja, oli madalam linagliptiini puhul, kuid statistiliselt mitte oluliselt võrreldes kombinatsioonravi ja platseebost võrdluspreparaatidega [riskisuhe 0,78 (95% usaldusintervall 0,55; 1,12)]. Kokku oli linagliptiini puhul 60 ja võrdluspreparaatide puhul 62 esmasjuhtu. Tänapäevani puuduvad tõendid kardiovaskulaarse riski tõusu kohta, kuid juhtude arv kliinilistes uuringutes välistab kindlad järeldused. Siiski KV juhtude esinemissagedus oli linagliptiini ja platseebo rühma vahel sarnane (1,03% linagliptiiniga vs 1,35% platseeboga).

*Lapsed*

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada linagliptiiniga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta 2. tüüpi suhkurtõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Linagliptiini farmakokineetikat on ulatuslikult iseloomustatud nii tervetel inimestel kui 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast 5 mg annuse suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele või patsientidele imendus linagliptiini kiiresti, kusjuures maksimaalne plasmakontsentratsioon (keskmine  $T_{max}$ ) saabus 1,5 tundi annustamisjärgselt.

Linagliptiini kontsentratsioonid plasmas langevad kolmefaasiliselt, omades pikka poolväärtusaega (linagliptiini lõplik poolväärtusaeg üle 100 tunni), mis on peamiselt tingitud linagliptiini küllastuvast, kindlast seondumisest DPP-4-ga ning ei soodusta ravimi kumuleerumist. Linagliptiini kumuleerumiseks efektiivne poolväärtusaeg on ligikaudu 12 tundi, nagu on kindlaks tehtud pärast linagliptiini korduvate 5 mg annuste suukaudset manustamist. Pärast linagliptiini 5 mg annuse manustamist üks kord ööpäevas saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast kolmandat annust. Linagliptiini plasma AUC suurenes ligikaudu 33% pärast 5 mg annuse manustamist tasakaaluseisundis, võrreldes esimese annusega. Linagliptiini AUC intraindividuaalsed ja interindividuaalsed variatsioonikoefitsiendid olid väikesed (vastavalt 12,6% ja 28,5%). Vastavalt linagliptiini kontsentratsioonist sõltuvale seondumisele DPP-4-ga on farmakokineetika, põhinedes kogu tsirkuleeriva linagliptiini kogusel, mittelineaarne. Küll aga suurenes linagliptiini plasma kogu-AUC vähem kui annusega proportsionaalselt, samas kui seondumata aine AUC suureneb umbes annusega proportsionaalselt. Linagliptiini farmakokineetika tervetel inimestel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel oli üldiselt sarnane.

### Imendumine

Linagliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 30%. Linagliptiini manustamisel koos rasvarikka toiduga pikenes  $C_{max}$  saavutamise aeg 2 tunni võrra ning  $C_{max}$  vähenes 15% võrra, kuid mingit mõju  $AUC_{0-72h}$ -le ei täheldatud. Seoses  $C_{max}$  ja  $T_{max}$  muutustega ei ole oodata mingit kliiniliselt olulist mõju, mistõttu linagliptiini võib manustada söögijärgselt olenematult.

### Jaotumine

Koeseonduvuse tulemusena on pärast linagliptiini 5 mg veenisest ühekordset annust tervetel inimestel tasakaaluseisundis keskmine näiline jaotusruumala ligikaudu 1 110 liitrit, mis näitab, et linagliptiini jaotub ulatuslikult kudedesse. Linagliptiini seonduvus plasmavalkudega sõltub kontsentratsioonist, vähenedes 1 nmol/l korral umbes 99%-lt kuni 75...89%-ni  $\geq 30$  nmol/l korral, mis kajastab DPP-4-ga seondumise küllastumist linagliptiini kontsentratsioonide tõustes. Kõrgete kontsentratsioonide puhul, kui DPP-4 on täielikult küllastunud, seonduvus 70...80% linagliptiini muude plasmavalkude kui DPP-4-ga – järelikult 20...30% ei seonduvad plasmas.

### Biotransformatsioon

Pärast  $^{14}C$ -märgistusega 10 mg linagliptiini suukaudset manustamist eritus ligikaudu 5% radioaktiivsusest uriiniga. Metabolism mängib linagliptiini eliminatsioonis teisejärgulist rolli. Avastati üks peamine metaboliit, mille suhteline kontsentratsioon tasakaaluseisundis on 13,3% linagliptiini kontsentratsioonist, mis osutus farmakoloogiliselt inaktiivseks ning seega ei toeta linagliptiini DPP-4 inhibeerivat toimet plasmas.

### Eritumine

Pärast [ $^{14}C$ ] linagliptiini annuse suukaudset manustamist tervetele inimestele elimineerus ligikaudu 85% manustatud radioaktiivsusest väljaheitel (80%) või uriiniga (5%) 4 päeva jooksul pärast manustamist. Renaalne kliirens tasakaaluseisundis oli ligikaudu 70 ml/min.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerupuudulikkus*

Erinevate astmete kroonilise neerupuudulikkusega patsientide ja normaalse tervisega kontrollisikute võrdlemiseks viidi läbi korduvannuste avatud uuring, hindamaks linagliptiini (5 mg annuse) farmakokineetikat. Uuringusse olid kaasatud patsiendid, kel esines neerupuudulikkus, mis oli kreatiniini kliirensi alusel klassifitseeritud kergekujuliseks (50...< 80 ml/min), mõõdukaks (30...< 50 ml/min) ja raskekujuliseks (< 30 ml/min), ning ka hemodialüüsiravi saavad neeruhaiguse

lõppstaadiumis (ESRD) patsiendid. Lisaks võrreldi II tüüpi suhkurtõve (T2DM) ja raskekujulise neerupuudulikkusega (< 30 ml/min) patsiente normaalse neerufunktsiooniga T2DM tüüpi patsientidega. Kreatiniini kliirensit mõõdeti ööpäevase uriini kreatiniini kliirensi mõõtmistega või hinnati seerumi kreatiniinist Cockcroft-Gaulti valemi alusel:  $CrCl = (140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 72 \times \text{seerumi kreatiniin} [ \times 0,85 \text{ naistel} ]$ , kus vanus on aastates, kehakaal kg-des ja seerumi kreatiniin mg/dl. Tasakaaluseisundis oli kergekujulise neerupuudulikkusega patsientidel linagliptiini kontsentratsioon võrreldav tervetel inimestel täheldatuga. Mõõduka neerupuudulikkuse korral täheldati kontsentratsiooni mõõdukat, umbes 1,7-kordset tõusu, võrreldes kontrollrühmaga. Raskekujulise neerupuudulikkusega T2DM patsientidel oli kontsentratsioon suurenenud umbes 1,4 korda, võrreldes tüüpnormaalse neerufunktsiooniga T2DM tüüpi patsientidega. Linagliptiini AUC prognoosid tasakaalukontsentratsiooni korral ESRD patsientidel näitasid mõõduka või raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidega võrreldavat kontsentratsiooni. Lisaks ei ole linagliptiin arvatavasti elimineeritav terapeutiliselt olulisel määral hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi abil. Seega ei ole linagliptiini annust vaja kohandada neerupuudulikkuse ühegi raskusastmega patsientidel..

#### *Maksapuudulikkus*

Kerge, mõõduka ja raske maksapuudulikkusega (vastavalt Child-Pugh' klassifikatsioonile) ilma suhkurtõveta patsientidel oli linagliptiini keskmine AUC ja  $C_{max}$  pärast linagliptiini korduvate 5 mg annuste manustamist sarnane tervetel sobivatel kontrollisikutel täheldatuga. Kerge, mõõduka või raske maksapuudulikkusega suhkurtõvega patsientidel ei ole linagliptiini annuse kohandamine vajalik.

#### *Kehamassi indeks (KMI)*

Annust ei ole vaja KMI alusel kohandada. I faasi ja II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetiliste analüüside alusel ei mõjutanud KMI linagliptiini farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Enne müügiloa saamist läbiviidud kliinilised uuringud on teostatud kehamassi indeksitega  $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ .

#### *Sugu*

Annust ei ole vaja soopõhiselt kohandada. I ja II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetiliste analüüside alusel ei avaldanud sugu linagliptiini farmakokineetikale kliiniliselt olulist toimet.

#### *Eakad*

Kuni 80-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuna I ja II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetilise analüüsi andmetel ei avaldanud vanus linagliptiini farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju. Eakatel patsientidel (65...80, vanim patsient oli 78-aastane) olid nooremate inimestega võrreldavad linagliptiini kontsentratsioonid plasmas.

#### *Lapsed*

Laste 2. faasi uuringus uuriti 1 mg ja 5 mg linagliptiini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat 2. tüüpi diabeediga  $\geq 10$ - kuni  $< 18$ -aastastel lastel ja noorukitel. Täheldatud farmakokineetilised ja farmakodünaamilised vastused olid samasugused nagu täiskasvanud patsientidel. DPP-4 madalaima kontsentratsiooni inhibeerimisel toimis linagliptiin 5 mg annus paremini kui 1 mg annus (72% vs. 32%,  $p = 0,0050$ ) ning tagas  $HbA_{1c}$  arvuliselt suurema vähenemise võrreldes ravieelsete näitajatega (-0,63% vs. -0,48%, statistiliselt ebaoluline). Tulenevalt andmekogumi piiratud iseloomust tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

#### *Rass*

Annust ei ole vaja rassipõhiselt kohandada. Euroopiidse, hispaania, aafrika ja aasia päritoluga patsientide olemasolevate farmakokineetiliste andmete koondanalüüsi põhjal ei omanud rass selget toimet linagliptiini kontsentratsioonidele plasmas. Lisaks osutusid linagliptiini farmakokineetilised tunnused jaapani ja hiina päritolu ning euroopiidsete tervete vabatahtlikega läbiviidud selleks ette nähtud I faasi uuringutes sarnasteks.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Linagliptiini korduvate annuste korral, mis ületasid rohkem kui 300-kordselt inimestel täheldatud kontsentratsioonid, olid hiirtel ja rottidel toksilisuse peamiseks sihtorganiteks maks, neerud ja seedetrakt.

Rottidel täheldati toimeid reproduktiivse süsteemi organitele, kilpnäärmele ja lümfisüsteemi organitele kontsentratsioonidel, mis ületasid rohkem kui 1 500-kordselt terapeutilise kontsentratsiooni. Koertel täheldati keskmiste annuste puhul tugevaid pseudoallergilisi reaktsioone, mis põhjustasid sekundaarselt kardiovaskulaarseid muutusi, mida peeti koerapsüüfiliseks. Rohkem kui 450-kordse terapeutilise kontsentratsiooni puhul olid *Cynomolgus* ahvidel toksilisuse sihtmärgiks maks, neerud, magu, reproduktiivse süsteemi organid, harknääre, põrn ja lümfisõlmed. Rohkem kui 100-kordse terapeutilise annuse puhul oli neil ahvidel peamiseks leiuks mao ärritus.

Linagliptiin ja selle peamine metaboliit ei näidanud genotoksilist potentsiaali.

2-aastane suukaudse annuse kartsinogeensusuuring rottidel ja hiirtel ei andnud kartsinogeensuse tõendeid rottidel ega isashiirtel. Pahaloomuliste lümfoomide oluliselt kõrgemat esinemissagedust ainult emashiirtel kõige suuremate annuste (> 200-kordne terapeutiline kontsentratsioon) korral ei peeta inimese puhul oluliseks (seletus: mitte raviga seotud, vaid ülimalt muutlikust taustafaktorite esinemissagedusest tingitud). Neil uuringuil põhinevalt ei ole inimestel kartsinogeensuse ohtu.

Mittesedastatava kahjuliku efekti tasemeks (NOAEL) fertiilsuse, loote varajase arengu ja teratogeensuse osas rottidel tuvastati > 900-kordne terapeutiline annus. Rottidel tuvastati ema-, embrüo- ja järglastoksilisuse NOAEL-na 49-kordne terapeutiline kontsentratsioon. Küülikutel ei täheldatud > 1 000-kordse terapeutilise kontsentratsiooni puhul mingeid teratogeenseid toimeid. Küülikutel tuvastati embrüonaalse toksilisuse NOAEL-na 78-kordne terapeutiline kontsentratsioon ning ematoksilisuse NOAEL oli 2,1-kordne terapeutiline annus. Seega peetakse ebatõenäoliseks, et linagliptiin võiks terapeutiliste annuste puhul inimestel reproduktiooni kahjustada.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Tableti sisu

Mannitool

Preželatineeritud tärklis (mais)

Maisitärklis

Kopovidoon

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Talk

Makrogool (6000)

Punane raudoksiid (E172)

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Perforeeritud alu/alu ühikannuse blisterid karpides, mis sisaldavad 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 ja 120 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. august 2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2016

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

**B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**



## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trajenta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
Linagliptinum

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg linagliptiini.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti  
120 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Trajenta 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (PERFOREERITUD)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trajenta 5 mg tabletid  
Linagliptinum

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Boehringer Ingelheim

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Trajenta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Linagliptiin

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Trajenta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trajenta kasutamist
3. Kuidas Trajenta't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trajenta't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Trajenta ja milleks seda kasutatakse

Trajenta toimeaineks on linagliptiin, mis kuulub suukaudseteks suhkurtõvevastasteks ravimiteks nimetatavate ravimite rühma. Suukaudseid suhkurtõvevastaseid ravimeid kasutatakse kõrge veresuhkru sisalduse raviks. Nad aitavad organismil vähendada suhkruisaldust teie veres.

Trajenta't kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanuil, kui haigus ei ole piisavalt hästi ohjatatav ühe suukaudse suhkurtõvevastase ravimi (metformiini või sulfonüüluureadi) või ainult dieedi ja füüsilise koormusega. Trajenta't võib kasutada koos teiste suhkurtõvevastaste ravimitega nagu metformiin, sulfonüüluuread (nt glimepiriid, glipisiid), empaglifloosin või insuliin.

Tähtis on, et järgiksite nõuandeid toitumise ja füüsilise aktiivsuse osas, mida saate oma arstilt või medõelt.

#### 2. Mida on vaja teada enne Trajenta kasutamist

##### Ärge võtke Trajenta't

- kui olete linagliptiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Trajenta võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil esineb 1. tüüpi suhkurtõbi (teie organism ei tooda insuliini) või diabeetiline ketoatsidoos (suhkurtõve tüsistus kõrge veresuhkru sisalduse, kiire kaalulanguse, iivelduse või oksendamise), sest Trajenta't ei tohi nende seisundite raviks kasutada;
- kui te kasutate sulfonüüluurea rühma kuuluvat suhkurtõvevastast ravimit (nt glimepiriid, glipisiid), võib arst vajalikuks pidada teil sulfonüüluurea annuse vähendamist, kui kasutate samaaegselt Trajenta't, et vältida liigset langust teie vere suhkruisalduses;
- kui teil on esinenud allergilisi reaktsioone teistele ravimitele, mida kasutate vere suhkruisalduse reguleerimiseks;
- kui teil on või on varem olnud kõhunäärmehaigus.

Pidage nõu oma arstiga kui teil on ägeda kõhunäärme põletiku sümptomid, nagu püsiv, tugev kõhuvalu.

Kui teil tekivad nahale villid, võib see olla põieendpempfigoidiks nimetatava haiguse tunnus. Arst võib paluda teil lõpetada Trajenta võtmine.

Diabeetilised nahakahjustused on suhkurtõve sagedased tüsistused. Soovitatav on järgida arsti või meditsiiniõe poolt antud soovitusi naha ja jalgade hoolduseks.

### **Lapsed ja noorukid**

Trajenta ei ole lastele ja alla 18-aastastele noorukitele soovitatav.

### **Eakad**

Vanemate kui 80-aastaste patsientidega on kogemus piiratud. Seetõttu tuleb nende patsientide ravimisel olla ettevaatlik.

### **Muud ravimid ja Trajenta**

Teatage oma arstile või apteekrile kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti peate oma arsti informeerima, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- Karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin. Neid võidakse kasutada krambihogude või kroonilise valu raviks.
- Rifampitsiin. See on antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas Trajenta on lootele kahjulik. Seetõttu on raseduse ajal soovitatav Trajenta kasutamist vältida.

Ei ole teada, kas Trajenta eritub rinnapiima. Teie arst peab otsustama, kas katkestada imetamine või katkestada/hoiduda ravist Trajenta'ga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Trajenta mõju autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele puudub või on ebaoluline.

Trajenta kasutamine kombinatsioonis sulfonüüluurea rühma ravimitega ja/või insuliiniga võib põhjustada liiga madalat vere suhkrusisaldust (hüpopglükeemiat), mis võib mõjutada teie autojuhtimise, masinate käsitlemise või ebakindlal pinnal töötamise võimet. Siiski on soovitatav hüpopglükeemia tekkeriski vähendamiseks teostada sagedamini vere suhkrusisalduse analüüse, eriti juhul, kui Trajenta't kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea ja/või insuliiniga.

## **3. Kuidas Trajenta't kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Trajenta soovitatav annus on üks 5 mg tablett üks kord ööpäevas.

Ravimit Trajenta võib kasutada koos toiduga või ilma.

Arst võib Trajenta määrata koos teise suukaudse suhkurtõvevastase ravimiga. Pidage meeles, et peate teist ravimit võtma nii, nagu arst on teile määranud, et saavutada parim tulemus oma tervise heaks.

### **Kui te võtate Trajenta't rohkem kui ette nähtud**

Kui olete võtnud Trajenta't rohkem, kui teile oli määratud, võtke kiiresti ühendust arstiga.



### **Kui te unustate Trajenta't võtta**

- Kui olete unustanud Trajenta annuse võtta, siis võtke see niipea, kui see teile meenub. Kui juba on kätte jõudmas järgmise annuse aeg, siis jätke vahelejäädud annus võtmata.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Ärge kunagi võtke kahte annust samal päeval.

### **Kui te lõpetate Trajenta kasutamise**

Ärge lõpetage Trajenta kasutamist ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata. Teie veresuhkru sisaldus võib tõusta, kui lõpetate Trajenta kasutamise.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### Mõnede sümptomite korral on vajalik kohene meditsiiniabi

Te peate lõpetama Trajenta kasutamise ning pöörduma otsekohe arsti poole, kui teil esinevad järgmised madala veresuhkru taseme sümptomid: värisemine, higistamine, ärevus, hägune nägemine, huulte kihelus, kahvatus, meeleolu muutus või segasus (hüpoglükeemia). Hüpoglükeemia (esinemissagedus: väga sage, esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st) on kindlaks tehtud kõrvaltoime, mis esineb Trajenta koosmanustamisel metformiini ja sulfonüüluureaga.

Mõnel patsiendil on esinenud allergilisi reaktsioone (ülitundlikkust, esinemissagedus aeg-ajalt, võib esineda Trajenta eraldi võtmisel kuni 1 kasutajal 100-st), mis võivad olla raskekujulised, sealhulgas vilistav hingamine ja õhupuudus (bronhide hüperreaktiivsus; Trajenta eraldi võtmisel esinemissagedus teadmata, esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Mõnel patsiendil on esinenud löövet (esinemissagedus aeg-ajalt), nõgestõbe (urtikaariat, esinemissagedus harv, võib esineda kuni 1 kasutajal 1000-st) ning näo, huulte, keele ja kõri turset, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust (angioödem; esinemissagedus harv). Kui teil esineb mistahes eelmainitud haigusnähte, siis lõpetage Trajenta võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib määrata teile ravimi allergilise reaktsiooni raviks ja teise ravimi suhkurtõve jaoks.

Mõnel patsiendil on esinenud kõhunäärmepõletikku (pankreatiit; esinemissagedus teadmata Trajenta eraldi võtmisel).

KATKESTAGE Trajenta võtmine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui märkate mistahes alljärgnevaid raskeid kõrvaltoimeid:

- Tugev ja püsiv kõhuvalu (mao piirkonnas), mis võib kiirguda selga, kuid ka iiveldus ja oksendamine, sest need võivad olla kõhunäärmepõletiku (pankreatiidi) tunnused.

Mõnel patsiendil on ainult Trajenta kasutamise ajal esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

- Sage: lipaasi sisalduse tõus veres.
- Aeg-ajalt: nina või neelu põletik (nasofarüingiit), kõha, allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus).
- Harv: amülaasi sisalduse tõus veres.

Mõnel patsiendil on esinenud Trajenta ja metformiini samaaegsel kasutamisel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Sage: lipaasi sisalduse tõus veres.
- Aeg-ajalt: nina või neelu põletik (nasofarüingiit), allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), kõha, amülaasi sisalduse tõus veres.

Mõnel patsiendil on esinenud Trajenta ja insuliini samaaegsel kasutamisel järgmisi kõrvaltoimeid:

- Sage: lipaasi sisalduse tõus veres.

- Aeg-ajalt: nina või neelu põletik (nasofarüingiit), allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), kõha, pankreatiit, kõhukinnisus.
- Teadmata: amülaasi sisalduse tõus veres.

Mõnel patsiendil, kes on samaaegselt kasutanud Trajenta't, metformiini ja sulfonüüluureat, on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

- Sage: lipaasi sisalduse tõus veres.
- Aeg-ajalt: allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), amülaasi sisalduse tõus veres.
- Teadmata: nina või neelu põletik (nasofarüingiit), kõha.

Mõnel patsiendil, kes on samaaegselt kasutanud Trajenta't, metformiini ja empaglifloosiini, on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

- Sage: lipaasi sisalduse tõus veres.
- Aeg-ajalt: amülaasi sisalduse tõus veres.
- Teadmata: nina või neelu põletik (nasofarüingiit), allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus), kõha.

Trajenta muud kõrvaltoimed on muuhulgas:

- Teadmata: villide teke nahal (põieendpempfigoid).

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiinõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Trajenta't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast "EXP". Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Trajenta't, kui pakend on kahjustatud või selle pakend on rikutud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Trajenta sisaldab**

- Toimeaine on linagliptiin
- Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg linagliptiini.
- Teised koostisosad on
- Tableti sisu: mannitool, preželatineeritud tärklis (mais), maisitärklis, kopovidoon, magneesiumstearaat.
- Tableti kate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), talk, makrogool (6 000), punane raudoksiid (E172).

### **Kuidas Trajenta välja näeb ja pakendi sisu**

- Trajenta 5 mg tabletid on 8 mm diameetriga ümmargused helepunased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühele küljele on graveeritud "D5" ja teisele küljele Boehringer Ingelheimi logo.

- Trajenta on saadaval perforeeritud alumiinium/alumiinium ühikannuse blistrites. Pakendi suurused on 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 ja 120 x 1 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**Müügiloa hoidja**

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

**Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**España**

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

**Polska**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

**Portugal**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: +39 055 42571

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44 1256 315 000

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.