

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trajenta 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg linagliptiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Halkaisijaltaan 8 mm pyöreä, vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, jossa on toisella puolella merkintä "D5" ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Trajenta on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuispotilaille ruokavalion ja liikunnan ohella parantamaan glukoositasapainoa: monoterapiana

- kun metformiini ei sietokyvyttömyyden takia ole sopiva vaihtoehto tai kun sen käyttö on munuaisten vajaatoiminnan takia vasta-aiheista.

yhdistelmähoitona

- yhdistettynä muihin diabeteksen hoitoon tarkoitettuihin lääkevalmisteisiin, insuliini mukaan lukien, kun näillä ei saavuteta riittävää glukoositasapainoa (saatavilla olevaa tietoa eri yhdistelmistä on kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Linagliptiinin annos on 5 mg kerran vuorokaudessa. Kun linagliptiini lisätään metformiinihoitoon, metformiiniannos pidetään samana ja linagliptiini otetaan yhtäaikaaisesti.

Kun linagliptiinia käytetään sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, sulfonyyliurean tai insuliinin pienempää annosta voidaan harkita hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden linagliptiiniannosta ei tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Farmakokineettiset tutkimukset viittaavat siihen, että maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, mutta kliinistä kokemusta tällaisista potilaista ei ole.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella.

Pediatriset potilaat

Linagliptiinin turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman mihin aikaan vuorokaudesta tahansa. Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, hänen pitää ottaa se heti muistaessaan. Kaksinkertaista annosta ei saa ottaa saman vuorokauden aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Linagliptiinia ei pidä käyttää tyypin 1 diabetesta tai diabeettista ketoasidoosia sairastavien potilaiden hoitoon.

Hypoglykemia

Yksinään käytetyn linagliptiinin on todettu aiheuttavan lumelääkkeeseen verrattavissa olevan määrän hypoglykemia- tapauksia.

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa linagliptiinia käytettiin yhdistelmä- lääkkeenä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden ei tiedetä aiheuttavan hypoglykemiaa (metformiini), linagliptiiniin liittyviä hypoglykemia- tapauksia raportoitiin esiintyneen saman verran kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Kun linagliptiini lisättiin sulfonyyliureaan (metformiinin kanssa), hypoglykemia- tapauksia ilmeni enemmän kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Sulfonyyliureoiden ja insuliinin tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Siksi on syytä olla varovainen, kun linagliptiinia käytetään yhdessä sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa. Sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohta 4.2).

Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen kehittymisen riski. Linagliptiinia käyttävillä potilailla on havaittu akuuttia haimatulehdusta. Sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa (CARMELINA-tutkimus), jossa mediaani havainnointijakso oli 2,2 vuotta, todennettua akuuttia haimatulehdusta raportoitiin 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 0,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, Trajenta- valmisteen käyttö pitää lopettaa ja jos haimatulehdus diagnosoidaan, Trajenta- hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilaalla on aikaisemmin ollut haimatulehdus.

Rakkulainen pemfigoidi

Linagliptiinia käyttävillä potilailla on havaittu rakkulaista pemfigoidia. CARMELINA- tutkimuksessa rakkulaista pemfigoidia raportoitiin 0,2 %:lla linagliptiinihoitoa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Jos epäillään rakkulaista pemfigoidia, Trajenta- hoito on lopetettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

In vitro -arvio yhteisvaikutuksista

Linagliptiini on CYP-isoentsyymi CYP3A4:n heikko kilpaileva ja heikko tai kohtalaisen voimakas estäjä, mutta se ei estä muita CYP-isoentsyymejä. Se ei ole CYP-isoentsyymien induktori.

Linagliptiini on P-glykoproteiinin substraatti, ja se estää heikosti digoksiinin P-glykoproteiinivälitteistä kuljetusta. Näiden tulosten ja yhteisvaikutuksia arvioineiden *in vivo* -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että linagliptiini aiheuttaa yhteisvaikutuksia muiden P-glykoproteiinin substraattien kanssa.

In vivo -arvio yhteisvaikutuksista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset linagliptiiniin

Alla esitetyt kliiniset tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkitsevien yhteisvaikutusten riski samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

Rifampisiini: Linagliptiinin 5 mg annos yhdessä rifampisiinin (voimakas P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n indusoiija) kanssa toistuvaisannoksina pienensi linagliptiinin vakaan tilan AUC-arvoa 39,6 % ja C_{max} -arvoa 43,8 %, ja pienensi noin 30 % DPP-4:n estoa linagliptiinin pitoisuuden ollessa alimmillaan. Siksi linagliptiinin täyttä tehoa ei ehkä saavuteta annettaessa sitä yhdessä voimakkaiden P-glykoproteiinin induktorien kanssa, erityisesti jos niitä annetaan pitkään. Samanaikaista antoa muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n induktorien, kuten karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin, kanssa ei ole tutkittu.

Ritonaviiri: Kun 5 mg:n kerta-annos linagliptiinia annettiin yhdessä useiden 200 mg:n ritonaviiriannosten (voimakas P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n estäjä) kanssa suun kautta, suureni linagliptiinin AUC-arvo noin kaksinkertaiseksi ja C_{max} -arvo noin kolminkertaiseksi. Sitoutumattomat pitoisuudet, jotka ovat yleensä vähemmän kuin 1 % linagliptiinin terapeuttisesta annoksesta, suurenevät 4-5 kertaiseksi yhtäaikaisen ritonaviiri-annoksen jälkeen. Plasman vakaan tilan linagliptiinipitoisuuksien simuloinnit ritonaviirin kanssa ja ilman sitä osoittivat, että pitoisuuden kasvuun ei liity kumuloitumisen lisääntymistä. Näiden linagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkitseviä. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin/CYP3A4:n estäjien kanssa.

Metformiini: Metformiini ei muuttanut kliinisesti merkitsevästi linagliptiinin farmakokinetiikkaa terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 850 mg kolmesti vuorokaudessa yhdessä kerran vuorokaudessa annetun 10 mg:n linagliptiiniannoksen kanssa.

Sulfonyyliureat: 5 mg:n linagliptiiniannoksen vakaan tilan farmakokinetiikka ei muuttunut, kun samanaikaisesti annettiin yksi 1,75 mg:n annos glibenklamidia (glyburidia).

Linagliptiiniin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Kuten alla esitetään, kliinisissä tutkimuksissa linagliptiinilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, varfariinin, digoksiinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan. Tämä osoittaa *in vivo*, että linagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, P-glykoproteiinin ja orgaanisten kationien kuljettajan (organic cationic transporter, OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

Metformiini: Linagliptiini ei muuttanut merkitsevästi metformiinin (OCT:n substraatin) farmakokinetiikkaa terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 10 mg toistuvina päivittäisinä annoksina yhdessä 850 mg:n metformiiniannoksen kanssa. Linagliptiini ei siten estä OCT-välitteistä kuljetusta.

Sulfonyyliureat: Kun toistuvia 5 mg:n annoksia linagliptiinia ja 1,75 mg:n kerta-annos glibenklamidia (glyburidia) annettiin samanaikaisesti suun kautta, glibenklamidin AUC-arvo ja C_{max} -arvo pienenevät 14 %, mikä ei ole kliinisesti merkitsevää. Glibenklamidin metaboloitumisesta vastaa ensisijaisesti CYP2C9, joten nämä tulokset tukevat johtopäätöstä, että linagliptiini ei ole CYP2C9:n estäjä. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei siksi ole odotettavissa muiden sulfonyyliureoiden (esim. glipitsidin, tolbutamidin ja glimepiridin) kanssa, jotka, kuten glibenklamidi, eliminoituvat ensisijaisesti CYP2C9:n välityksellä.

Digoksiini: Linagliptiinilla ei ollut vaikutusta digoksiinin farmakokinetiikkaan terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 5 mg päivittäin toistuvina annoksina yhdessä toistuvien 0,25 mg:n digoksiiniannosten kanssa. Linagliptiini ei siten estä P-glykoproteiinivälitteistä kuljetusta *in vivo*.

Varfariini: Toistuvat päivittäiset 5 mg:n linagliptiiniannokset eivät muuttaneet S(-) tai R(+) varfariinin, CYP2C9:n substraatin kerta-annoksen farmakokinetiikkaa.

Simvastatiini: Toistuvat päivittäiset linagliptiiniannokset vaikuttivat vain hyvin vähän simvastatiinin, herkän CYP3A4-substraatin, vakaan tilan farmakokinetiikkaan terveissä tutkimushenkilöissä. Kun linagliptiinia annettiin 10 mg eli enemmän kuin hoitoannos yhdessä 40 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa päivittäin kuuden vuorokauden ajan, plasman simvastatiinipitoisuuden AUC-arvo suureni 34 % ja C_{max} -arvo 10 %.

Nieltävät ehkäisyvalmisteet: Samanaikaisesti annettu 5 mg:n linagliptiiniannos ei muuttanut levonorgestreelin eikä etinyyliestradiolin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Linagliptiinin käyttöä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi linagliptiinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet linagliptiinin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko linagliptiinihoito sen perusteella, mitkä ovat rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Linagliptiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kappale 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Linagliptiinilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kuitenkin varoitettava hypoglykemian riskistä erityisesti, kun hoitoon on yhdistetty sulfonyyliurea ja/tai insuliini.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhdistetyssä analyysissä haittatapahtumia ilmeni lumelääkettä käyttäneille potilaille saman verran kuin linagliptiinin 5 mg annosta käyttäneille potilaille (63,4 % vs. 59,1 %).

Lumelääkettä käyttäneet potilaat keskeyttivät hoidon haittatapahtumien vuoksi useammin kuin linagliptiinin 5 mg annosta käyttäneet potilaat (4,3 % vs. 3,4 %).

Yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli hypoglykemia, jota havaittiin käytettäessä kolmen lääkkeen yhdistelmää linagliptiinia, metformiinia ja sulfonyyliureaa 14,8 % vs. 7,6 % lumelääkeryhmä.

Lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 4,9 % linagliptiiniä saaneista potilaista koki haittavaikutuksena hypoglykemiaa. Näistä tapauksista 4,0 % oli lieviä ja 0,9 % oli kohtalaisia ja 0,1 % oli luokiteltu voimakkuusasteeltaan vakaviksi. Haimatulehdusta raportoitiin esiintyneen useammin

potilailla, jotka satunnaistettiin saamaan linagliptiinia (seitsemällä 6 580 linagliptiiniä saaneesta potilaasta vs. kahdella 4 383 lumelääkettä saaneesta potilaasta).

Haittavaikutustaulukko

Taustahoidon aiheuttamien haittavaikutusten (esim. hypoglykemioiden) vuoksi haittavaikutukset analysoitiin hoitotavan mukaisesti (monoterapia, yhdistettynä metformiiniin, yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan, sekä yhdistettynä insuliiniin).

Lumelääkekontrolloituihin tutkimuksiin sisältyi tutkimuksia, joissa linagliptiinia annettiin

- lyhytkestoisena monoterapiana enintään neljän viikon ajan
- ≥ 12 viikon pituisena monoterapiana
- yhdistettynä metformiiniin
- yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan
- yhdistettynä metformiiniin ja empagliflotsiiniin
- yhdistettynä insuliiniin joko yhdessä metformiinin kanssa tai ilman.

Elinjärjestelmäluokituksen ja MedDRA-suositusten mukaisia termejä käyttäen luokitellut haittavaikutukset on raportoitu seuraavassa taulukossa (ks. taulukko 1) potilaista, jotka saivat 5 mg linagliptiinia kaksoissokkotutkimuksissa monoterapiana tai lisälääkkeenä.

Haittavaikutukset on lueteltu absoluuttisen esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Linagliptiinia 5 mg vuorokaudessa monoterapiana tai lisälääkkeenä käyttäneillä potilailla ilmoitetut haittavaikutukset kliinisessä tutkimuksessa ja valmisteen tultua kliiniseen käyttöön

Elinjärjestelmäluokitus Haittavaikutus	Haittavaikutuksen yleisyys
Infektiot	
Nenänielun tulehdus	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyys (esim. keuhkoputkien hyperreaktiivisuus)	melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hypoglykemia ¹	hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Haimatulehdus	harvinainen [#]
Ummetus ²	melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	
Angioedeema*	harvinainen
Urtikaria*	harvinainen
Ihottuma*	melko harvinainen
Rakkulainen pemfigoidi	harvinainen [#]
Tutkimukset	
Kohonnut amylaasipitoisuus	melko harvinainen
Kohonnut lipaasipitoisuus**	yleinen

* Kliinisessä käytössä saadut kokemukset

** Kliinisissä tutkimuksissa havaittu lipaasin kohoaminen > 3x normaalialueen yläraja

[#] Linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuuden tutkimuksesta (CARMELINA) saadut tiedot, katso myös tiedot tuonnempaa

¹ Haittavaikutusta todettiin yhteiskäytössä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa

² Haittavaikutusta todettiin yhteiskäytössä insuliinin kanssa

Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuudesta (CARMELINA)

CARMELINA-tutkimuksessa arvioitiin linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuutta verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka oli todettu jonkin varmistetun suurten verisuonten sairauden tai munuaissairauden perusteella (ks. kohta 5.1). Tutkimuksessa oli mukana 3494 potilasta, jotka saivat linagliptiinia (5 mg) ja 3485 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Molempia hoitoja käytettiin lisäksi HbA_{1c}- ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden standardihoidossa, joka oli alueellisten hoitovaatimusten mukainen. Haittatapahtumia ja vakavia haittatapahtumia ilmeni linagliptiinia saaneilla potilailla yhtä paljon kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Tästä tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot vastasivat linagliptiinin aiempaa tunnettua turvallisuusprofiilia.

Hoidettujen potilaiden ryhmässä raportoitiin vaikeita hypoglykemia-tapauksia (jotka vaativat hoitoa) 3,0 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 3,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Sulfonyyliureaa lähtötilanteessa käyttäneiden potilaiden ryhmässä vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli 2,0 % linagliptiinia saaneilla potilailla ja 1,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla. Insuliiniä lähtötilanteessa käyttäneiden potilaiden ryhmässä vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli 4,4 % linagliptiinia saaneilla potilailla ja 4,9 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Tutkimuksen koko havainnointijaksolla raportoitiin todennettu akuutti haimatulehdus 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 0,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

CARMELINA-tutkimuksessa raportoitiin rakkulaista pemfigoidia 0,2 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkimushenkilöitä, linagliptiini siedettiin yleensä hyvin jopa 600 mg:n kerta-annoksina (120-kertainen annos suositeltuun annokseen verrattuna). Yli 600 mg:n annoksista ihmisille ei ole kokemusta.

Hoito

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa ja käynnistää hoitotoimenpiteet tarpeen vaatiessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, dipeptidyylipeptidaasi 4:n (DPP-4) estäjät, ATC-koodi: A10BH05

Vaikutusmekanismi

Linagliptiini on DPP-4-entsyymin (dipeptidyylipeptidaasi 4, EC 3.4.14.5) estäjä. DPP-4 osallistuu inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP (glukoosista riippuvainen insulinoitrooppinen polypeptidi) aktiivisuuden estoon. DPP-4-entsyymi hajottaa nämä hormonit nopeasti. Molemmat inkretiinihormonit osallistuvat glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Inkretiinihormoneja vapautuu matalan perustason verran koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevät heti aterioiden jälkeen. GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista, kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin vapautumista haiman alfasoluista, mikä pienentää maksan glukoosintuotantoa. Linagliptiini sitoutuu erittäin tehokkaasti ja palautuvasti DPP-4:ään, ja siksi se suurentaa ja pidentää aktiivisen inkretiinin pitoisuutta. Linagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti ja parantaa siten glukoositasapainoa. Linagliptiini sitoutuu selektiivisesti DPP-4:ään, ja selektiivisyys on > 10 000-kertainen verrattuna DPP-8:n tai DPP-9:n aktiivisuuteen *in vitro*.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdeksassa faasin III satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 5 239 tyyppiin 2 diabetesta sairastavaa potilasta. Heistä 3 319 käytti linagliptiinia. Tutkimuksiin osallistui 929 linagliptiinia käyttävää potilasta, jotka olivat iältään 65-vuotiaita tai sitä vanhempia. Tutkimuksissa oli mukana myös 1 238 potilasta, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta, ja 143 potilasta, joilla oli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta. Linagliptiini kerran vuorokaudessa sai aikaan kliinisesti merkitseviä parannuksia glukoositasapainossa ilman kliinisesti merkitsevää painon muutosta. Glykosyloituneen hemoglobiinin A_{1c} (HbA_{1c}) aleneminen oli samanlaista eri alaryhmissä, mukaan lukien sukupuoli, ikä, munuaisten vajaatoiminta ja painoindeksi (BMI). Korkeampaan HbA_{1c} -arvoon tutkimuksen alussa liittyi suurempi HbA_{1c} -arvon aleneminen. Yhdistetyissä tutkimuksissa HbA_{1c} -arvon alenemisessa oli merkitsevä ero aasialaisten (0,8 %) ja valkoihoisten potilaiden (0,5 %) välillä.

Linagliptiini monoterapiana potilaille, joille metformiini ei sovi

Linagliptiini-monoterapian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Kerran vuorokaudessa otettu 5 mg:n linagliptiiniannos paransi merkitsevästi HbA_{1c} -arvoja (-0,69 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) potilailla, joiden lähtötason HbA_{1c} -arvo oli noin 8 %. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) ja kahden tunnin kuluttua mitattua aterian jälkeistä glukoosiarvoa (PPG) lumelääkkeeseen verrattuna. Hypoglykemiaa esiintyi linagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla.

Linagliptiini-monoterapian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin myös 18 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa sellaisille potilaille, jotka eivät siedä metformiinia tai metformiini on vasta-aiheinen munuaisten vajaatoiminnan vuoksi. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA_{1c} -arvoa (-0,57 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8,09 %:n lähtötason HbA_{1c} -keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) lumelääkkeeseen verrattuna. Hypoglykemiaa esiintyi linagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla.

Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin

Linagliptiinin tehoa ja turvallisuutta metformiiniin yhdistettynä arvioitiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA_{1c} -arvoa (-0,64 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8 %:n lähtötason HbA_{1c} -keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) ja kahden tunnin kuluttua mitattuja aterian jälkeisiä glukoosiarvoja (PPG) lumelääkkeeseen verrattuna. Hypoglykemiaa esiintyi linagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla.

Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan

Linagliptiini 5 mg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta lumelääkkeeseen verrattuna arvioitiin 24 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin potilaille, joiden glukoositasapainoa ei saatu riittävän hyväksi metformiinin ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidolla. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA_{1c} -arvoa (-0,62 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8,14 %:n lähtötason HbA_{1c} -keskiarvosta. Linagliptiini paransi myös merkitsevästi potilaiden plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) ja kahden tunnin kuluttua mitattuja aterian jälkeisiä glukoosiarvoja (PPG) lumelääkkeeseen verrattuna.

Linagliptiini yhdistettynä metformiinin ja empagliflotsiinin yhdistelmähoitoon

Potilailla, joilla hoitotasapaino oli riittämätön metformiinilla ja empagliflotsiinilla ((10 mg (n=247) tai 25 mg (n=217)), linagliptiini 5 mg hoidon lisänä 24 viikon ajan laski lähtötilanteen HbA_{1c} -arvon korjattuja keskiarvoja -0,53 % (merkitsevä ero lumelääkkeeseen hoidon lisänä -0,32 % (95 % lv -0,52, -0,13) ja -0,58 % (merkitsevä ero lumelääkkeeseen hoidon lisänä -0,47 % (95 % lv -0,66; -0,28)). Lumehoitoon nähden tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa potilaista, joilla HbA_{1c} -arvo lähtötilanteessa oli $\geq 7,0$ % ja jotka saivat 5 mg linagliptiinia, saavutti HbA_{1c} -tavoitearvon < 7 %.

Linagliptiini yhdistettynä insuliiniin

Linagliptiini 5 mg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta insuliinihoidon lisänä yksinään tai yhdessä metformiinin ja/tai pioglitasonin kanssa on tutkittu 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA_{1c}-arvoa (-0,65 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8,3 %:n lähtötason HbA_{1c}-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) ja suurempi osa potilaista saavutti tavoitteen HbA_{1c} < 7,0 % lumelääkkeeseen verrattuna. Tämä saavutettiin insuliinin vakioannoksella 40,1 yksikköä. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja. Vaikutus plasman rasva-arvoihin oli merkityksetön. Hypoglykemiaa havaittiin linagliptiinia saaneilla potilailla samassa määrin kuin lumelääkettä saaneilla (22,2 % linagliptiini, 21,2 % lumelääke).

Tiedot 24 kuukauden ajalta linagliptiinin käytöstä yhdessä metformiinin kanssa verrattuna glimepiridin käyttöön

Tutkimuksessa, jossa verrattiin 5 mg:n linagliptiiniannoksen tai glimepiridiin hoidon (keskimääräinen annos 3 mg) lisäämisen tehoa ja turvallisuutta potilaille, joiden glukoositasapaino pelkällä metformiinilla ei ollut riittävän hyvä, keskimääräiset HbA_{1c}-arvojen alenemiset olivat linagliptiinilla -0,16 % (keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lähtötaso 7,69 %) ja glimepiridillä -0,36 % (keskimääräinen HbA_{1c}-arvon lähtötaso 7,69 %). Keskimääräinen hoitoero oli 0,20 % (97,5 %:n luottamusväli 0,09; 0,299). Hypoglykemiaa ilmeni linagliptiini-ryhmässä (7,5 %) merkitsevästi vähemmän kuin glimepiridiryhmässä (36,1 %). Linagliptiinia saaneiden potilaiden paino laski merkitsevästi (keskimäärin -1,39 kg), kun taas glimepiridiä saaneiden potilaiden paino nousi merkitsevästi (keskimäärin +1,29 kg) lähtötasosta.

Linagliptiini lisälääkkeenä vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, 12 viikon lumelääkekontrolloitu tutkimus (muuttumaton taustahoito) ja 40 viikon lumelääkekontrolloitu jatkotutkimus (muuttuva taustahoito)

Linagliptiinin tehoa ja turvallisuutta verrattuna lumelääkkeeseen arvioitiin myös vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tyypin 2 diabetespotilaille tehdyssä 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jonka aikana glukoositasapainon taustahoitoja ei muutettu. Useimmat potilaat (80,5 %) saivat taustahoitona insuliinia joko yksinään tai yhdessä muiden suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden, kuten sulfonyyliurean, glinidin ja pioglitasonin kanssa. Tutkimukseen sisältyi lisäksi 40 viikon hoitoseurantajakso, jonka aikana taustahoitona käytettyjen diabeteslääkkeiden annosten muuttaminen oli sallittua.

Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA_{1c}-arvoa (-0,59 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon kuluttua) 8,2 %:n lähtötason HbA_{1c} keskiarvosta. Havaittu ero HbA_{1c}-arvossa lumelääkkeeseen verrattuna oli 52 viikon kuluttua -0,72 %.

Tutkittavien painoissa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja. Hypoglykemia-otosten ilmaantuvuus linagliptiinia saaneilla potilailla oli suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla oireettomien hypoglykemia-otosten lisääntymisen vuoksi. Ryhmien välillä ei ollut eroja vaikeiden hypoglykemia-otosten ilmaantuvuudessa.

Linagliptiini lisälääkkeenä iäkkäillä potilailla (ikä ≥ 70 vuotta), joilla oli tyypin 2 diabetes

Linagliptiinin tehoa ja turvallisuutta iäkkäillä potilailla (ikä ≥ 70 vuotta), joilla oli tyypin 2 diabetes, tutkittiin 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Potilaat saivat metformiinia ja/tai sulfonyyliureaa ja/tai insuliinia taustahoitona. Taustahoidon diabeteslääkkeiden annokset pidettiin ennallaan ensimmäisen 12 viikon aikana, sen jälkeen muutokset olivat sallittuja. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA_{1c}-arvoa (-0,64 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna 24 viikon jälkeen) 7,8 %:n lähtötason HbA_{1c}-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) lumelääkkeeseen verrattuna. Painossa ei ollut merkittäviä eroja ryhmien välillä.

Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuudesta (CARMELINA)

CARMELINA oli satunnaistettu tutkimus, johon otettiin 6979 potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka oli todettu jonkin varmistetun suurten

verisuonten sairauden tai munuaissairauden perusteella. Nämä potilaat saivat 5 mg linagliptiiniä (3494) tai lumelääkettä (3485), joka annettiin lisänä HbA_{1c}-arvon, sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden ja munuaissairauden standardihoitoon, joka oli alueellisten hoitovaatimusten mukainen. Tutkimuspopulaatioon kuului 1211 (17,4 %) iältään \geq 75-vuotiasta potilasta ja 4348 (62,3 %) potilasta, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Noin 19 %:lla tutkimuspopulaatiosta eGFR oli \geq 45 - < 60 ml/min/1,73 m², 28 %:lla tutkimuspopulaatiosta eGFR oli \geq 30 - < 45 ml/min/1,73 m² ja 15 %:lla eGFR oli < 30 ml/min/1,73 m². Keskimääräinen HbA_{1c} oli lähtötasossa 8,0 %.

Tutkimus oli suunniteltu osoittamaan sydämeen ja verisuoniin liittyvän ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- tai verisuonikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen (3P-MACE) ensimmäinen esiintyminen) vertailukelpoisuutta (non-inferiority). Munuaisperäinen yhdistelmäpätetapahtuma määriteltiin munuaisperäiseksi kuolemaksi tai pysyväksi loppuvaiheen munuaissairaudeksi (ESRD) tai eGRF-arvon pysyväksi vähintään 40 %:n laskuksi.

Standardihoidon lisänä käytetty linagliptiini ei 2,2 vuotta kestäneen mediaaniseurannan jälkeen suurentanut suurten sydän- tai verisuonitapahtumien tai munuasiin liittyvien tapahtumien riskiä. Riski joutua sairaalaan sydämen vajaatoiminnan vuoksi ei ollut suurentunut; sydämen vajaatoiminta oli tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla havaittu, todennettu lisäpätetapahtuma verrattuna standardihoitoon, jossa linagliptiiniä ei käytetty (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Sydämeen ja verisuonistoon sekä munuasiin liittyvät tulokset hoitoryhmittäin CARMELINA-tutkimuksessa

	Linagliptiini 5 mg		Lumelääke		Riskisuhde (95 % CI)
	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	
Potilaiden lkm	3494		3485		
Ensisijainen sydän- tai verisuonitapahtuma (sydän- tai verisuonikuolema tai ei-fataali sydäninfarkti tai ei- fataali aivohalvaus)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Toissijainen munuaistapahtuma (munuaiskuolema, ESRD ja/tai eGRF- arvon pysyvä 40 %:n lasku)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Kokonaiskuollei- suus	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Sydän- ja verisuonikuolema	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalaan otto	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY = potilasvuotta (*patient years*)

** Non-inferiority-testi sen osoittamiseksi, että riskisuhteen (HR) 95 % CI:n (luottamusvälin) yläraja on alle 1,3

Albuminurian etenemistä koskevissa analyysissä (muutos normoalbuminuriasta mikro- tai makroalbuminuriaan tai mikroalbuminuriasta makroalbuminuriaan) linagliptiinin arvioitu riskisuhde verrattuna lumelääkkeeseen oli 0,86 (95 % CI: 0,78; 0,95).

Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoniturvallisuudesta (CAROLINA)

CAROLINA oli satunnaistettu tutkimus, johon otettiin 6033 potilasta, joilla oli varhaisvaiheen tyyppin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski tai vahvistettuja komplikaatioita. Nämä potilaat saivat 5 mg linagliptiinia (3023) tai 1–4 mg glimepiridiä (3010), joka annettiin tavanmukaisen hoidon lisänä (mukaan lukien taustahoitona annettu metformiini, jota sai 83 % potilaista). Hoidolla pyrittiin HbA_{1c}-arvon ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden alueellisiin hoitotavoitteisiin. Tutkimuspopulaation keskimääräinen ikä oli 64 vuotta, ja siihen kuului 2030 (34 %) iältään ≥ 70 -vuotiasta potilasta. Tutkimuspopulaatioon kuului 2089 (35 %) potilasta, joilla oli sydän- ja verisuonitauti ja 1130 (19 %) potilasta, joilla oli munuaisten vajaatoiminta ja joiden eGFR oli lähtötasossa < 60 ml/min/1,73 m². Keskimääräinen HbA_{1c} oli lähtötasossa 7,15 %.

Tutkimus oli suunniteltu osoittamaan sydämeen ja verisuoniin liittyvän ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- tai verisuonikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen (3P-MACE) ensimmäinen esiintyminen) vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Linagliptiini ei 6,25 vuotta kestäneen mediaaniseurannan jälkeen suurentanut suurten sydän- tai verisuonitapahtumien (ks. taulukko 3) riskiä glimepiridiin verrattuna. Tulokset olivat samankaltaisia riippumatta siitä, saivatko potilaat metformiinia vai eivät.

Taulukko 3 Suuret sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE) ja kuolleisuus hoitoryhmittäin CAROLINA-tutkimuksessa

	Linagliptiini 5 mg		Glimepiridi (1–4 mg)		Riskisuhde (95 % CI)
	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1000 PY*	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1000 PY*	
Potilaiden lkm	3023		3010		
Ensisijainen sydän- tai verisuonitapahtuma (sydän- tai verisuonikuolema tai ei-fataali sydäninfarkti tai ei- fataali aivohalvaus)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Kokonaiskuollei- suus	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78,1,06)
Sydän- ja verisuonikuolema	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalaan otto	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PY =potilasvuotta (*patient years*)

** Non-inferiority-testi sen osoittamiseksi, että riskisuhteen (HR) 95 % CI:n (luottamusvälin) yläraja on alle 1,3

Koko hoitovaiheen aikana (hoidon mediaanikesto 5,9 vuotta) keskivaikeaa tai vaikeaa hypoglykemiaa esiintyi 6,5 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 30,9 %:lla glimepiridiä saaneista potilaista. Vaikeaa hypoglykemiaa esiintyi 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 2,2 %:lla glimepiridiä saaneista potilaista.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset linagliptiinin käytöstä yhden tai useamman tyyppin 2 diabetesta sairastavan pediatrisen potilasryhmän hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Linagliptiinin farmakokinetiikkaa terveiden henkilöiden ja tyypin 2 diabeetikoiden elimistössä on tutkittu perusteellisesti. Kun linagliptiinia annettiin terveille vapaaehtoisille henkilöille tai potilaille 5 mg:n annoksena suun kautta, linagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa (T_{\max} -arvojen mediaani) saavutettiin 1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Linagliptiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät kolmivaiheisesti ja terminaalinen puoliintumisaika on pitkä (linagliptiinin terminaalinen puoliintumisaika on yli 100 tuntia). Tämä johtuu pääasiassa linagliptiinin satureituvasta, voimakkaasta sitoutumisesta DPP-4:ään eikä vaikuta lääkevalmisteen kumuloitumiseen. Linagliptiinin tehokas puoliintumisaika kumuloitumiselle suun kautta annettujen toistuvien 5 mg:n linagliptiiniannosten jälkeen on noin 12 tuntia. Kerran vuorokaudessa annettun 5 mg:n linagliptiiniannoksen jälkeen vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan kolmannella annoksella. Linagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni noin 33 % 5 mg:n annosten jälkeen vakaassa tilassa verrattuna ensimmäiseen annokseen. Yksilölliset ja koehenkilöiden väliset vaihtelukertoimet linagliptiinin AUC-arvoille olivat pienet (yksilölliset 12,6 % ja koehenkilöiden väliset 28,5 %).

Linagliptiinin sitoutuminen DPP-4:ään määräytyy pitoisuuden mukaan, joten linagliptiinin kokonaisaltistukseen perustuva farmakokinetiikka ei ole lineaarista, vaan linagliptiinin AUC:n kokonaisarvo plasmassa suureni vähemmän kuin annosvasteisesti, mutta sitoutumaton AUC suurenee suunnilleen annosvasteisesti. Linagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveissä henkilöissä ja tyypin 2 diabeetikoiden elimistössä.

Imeytyminen

Linagliptiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 30 %. Linagliptiinin ottaminen erittäin rasvaisen aterian yhteydessä pidensi C_{\max} -arvon saavuttamiseen kulunutta aikaa kahdella tunnilla ja pienensi C_{\max} -arvoa 15 %, mutta vaikutuksia AUC_{0-72h}-arvoon ei havaittu. Kliinisesti merkitseviä C_{\max} - ja T_{\max} -arvojen muutoksia ei ole odotettavissa, joten linagliptiini voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen linagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus kudoksiin sitoutumisen seurauksena on noin 1 110 litraa. Tämä merkitsee sitä, että linagliptiini jakautuu laajalti kudoksiin. Linagliptiinin sitoutuminen plasman proteiineihin määräytyy pitoisuuden mukaan: se vähenee noin 99 prosentista pitoisuudella 1 nmol/l 75–89 prosenttiin pitoisuudella ≥ 30 nmol/l. Tämä kuvastaa DPP-4:ään sitoutumisen saturaatiota linagliptiinin pitoisuuden lisääntyessä.

Pitoisuuksien ollessa suuria ja DPP-4:n ollessa täysin satureitunut, 70–80 % linagliptiinista sitoutui muihin plasman proteiineihin kuin DPP-4:ään, ja 30–20 % oli sitoutumattomana plasmassa.

Biotransformaatio

Suun kautta annetun 10 mg:n [¹⁴C]-linagliptiiniannoksen jälkeen noin 5 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Metabolian osuus linagliptiinin eliminaatiossa on vähäinen. Tutkimuksissa havaittiin yksi linagliptiinin päämetaboliitti, jonka suhteellinen altistus oli 13,3 % vakaassa tilassa. Sen todettiin olevan farmakologisesti inaktiivinen eikä sillä siten ole vaikutusta linagliptiiniin tuottamaan plasman DPP-4-aktiivisuuden estoon.

Erittyminen

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [¹⁴C]-linagliptiiniannoksen jälkeen noin 85 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (80 %) tai virtsaan (5 %) neljän vuorokauden kuluessa annoksesta. Munuaispuhdistuma vakaassa tilassa oli noin 70 ml/min.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Linagliptiinin (5 mg:n annos) farmakokinetiikkaa arvioitiin avoimessa moniannostutkimuksessa, jossa eriasteista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita verrattiin terveiden tutkittavien vertailuryhmään. Tutkimuksessa oli mukana potilaita, joiden munuaisten vajaatoiminta luokiteltiin kreatiniinipuhdistuman perusteella lieväksi (50 – < 80 ml/min), kohtalaiseksi (30 – < 50 ml/min) tai vaikeaksi (< 30 ml/min), sekä potilaita, joilla oli hemodialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD). Lisäksi verrattiin tyypin 2 diabetesta ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (< 30 ml/min) sairastavia potilaita tyypin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Kreatiniinipuhdistuma mitattiin 24 tunnin virtsan kreatiniinipuhdistumamittauksilla tai arvioitiin seerumin kreatiinista käyttämällä Cockcroft-Gault-kaavaa: $CrCl = (140 - ikä) \times paino / 72 \times seerumin\ kreatiini$ [x 0,85 naispuoliset potilaat], jossa ikä ilmoitetaan vuosina, paino kilogrammoina ja seerumin kreatiini arvona mg/dl. Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa linagliptiini-altistus vakaassa tilassa oli verrattavissa terveisiin tutkittaviin. Kohtalaisen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksen todettiin olevan kohtalaisesti eli 1,7-kertaisesti suurempaa vertailuryhmään verrattuna. Tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, altistus oli noin 1,4-kertainen verrattuna tyypin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Linagliptiinin vakaan tilan ennustetut AUC-arvot ESRD-potilaissa osoittivat altistuksia, jotka olivat verrattavissa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksiin. Linagliptiinin ei odoteta poistuvan terapeutisesti merkittävässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla. Siksi linagliptiiniannoksen muuttaminen ei ole tarpeen minkäänasteisessa munuaisten vajaatoiminnassa.

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokituksen mukaan) sairastavien potilaiden, joilla ei ollut diabetesta, plasman linagliptiinin keskimääräiset AUC- ja C_{max} -arvot olivat samanlaiset kuin terveillä verrokeilla toistuvien 5 mg:n linagliptiiniannosten jälkeen. Linagliptiiniannoksen muuttamista ei ehdoteta diabetespotilaille, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Painoindeksi (BMI)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen painoindeksin perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan. Ennen myyntiluvan myöntämistä kliinisiä tutkimuksia on tehty painoindeksiin 40 kg/m² saakka.

Sukupuoli

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen sukupuolen perusteella. Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella sukupuolella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella 80 vuoden ikään saakka, koska faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan. Linagliptiinin pitoisuus plasmassa oli vanhemmilla (65–80-vuotiailla; vanhin oli 78-vuotias) tutkittavilla sama kuin nuoremmilla tutkittavilla.

Pediatriiset potilaat

Pediatriisessa vaiheen 2 tutkimuksessa tutkittiin linagliptiinin (1 mg ja 5 mg) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ≥ 10 - < 18 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaitut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset vasteet vastasivat aikuispotilaiden vasteita. Linagliptiini 5 mg osoittautui 1 mg:n vahvuutta paremmaksi alemman DPP-4:n estämisen suhteen (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) ja lisäksi 5 mg:n annoksella havaittiin HbA_{1c}:n korjatun keskiarvon

suhteen numeerisesti suurempi alenema lähtötilanteeseen nähden (-0,63 % vs. -0,48 %, ei merkitsevää eroa).

Etninen tausta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen etnisen taustan perusteella. Saatavissa olevien farmakokineettisten tietojen yhdistelmäanalyysin perusteella etnisellä taustalla, mukaan lukien kaukasialaiset (valkoihoiset) potilaat sekä latinalaisamerikkalaista, afrikkalaista ja aasialaista alkuperää olevat potilaat, ei ollut selvää vaikutusta linagliptiinin pitoisuuteen plasmassa. Lisäksi erillisessä faasin I tutkimuksessa linagliptiinin farmakokineettisten ominaisuuksien todettiin olevan samanlaisia japanilaisten, kiinalaisten ja kaukasialaisten terveiden tutkimushenkilöiden elimistöissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Hiirissä ja rotissa toksisuuden keskeiset kohde-elimet ovat maksa, munuaiset ja maha-suolikanava annettaessa linagliptiiniä toistuvasti altistustasolla, joka on yli 300-kertainen ihmisten altistustasoon verrattuna.

Rotissa vaikutukset lisääntymiselimiin, kilpirauhaseen ja imukudokseen todettiin altistustasolla, joka oli yli 1 500-kertainen ihmisten altistustasoon verrattuna. Keskisuuria annoksia saaneissa koirissa havaittiin voimakkaita pseudoallergisia reaktioita, ja sekundaarisia vaikutuksia olivat sydän- ja verisuonimuutokset, joita pidettiin koirille ominaisina. *Cynomolgus*-apinoissa toksisuuden kohde-elimet olivat maksa, munuaiset, maha, lisääntymiselimet, kateenkorva, perna ja imusolmukkeet altistustasolla, joka oli yli 450-kertainen ihmisten altistustasoon verrattuna. Kun altistustaso oli yli satakertainen ihmisen altistustasoon verrattuna, keskeinen löydös apinoissa oli mahan ärsytys.

Linagliptiinilla ja sen päämetaboliiteilla ei todettu genotoksisia vaikutuksia.

Rotille ja hiirille tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä oraalisen antotavan karsinogeenisuustutkimuksissa rotissa tai uroshiirissä ei ilmennyt karsinogeenisia vaikutuksia. Vain naarashiirissä esiintyi merkitsevästi enemmän pahanlaatuisia lymfoomia suurimmalla annoksella (>200-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon), mutta tätä ei pidetä merkityksellisenä ihmisille (selitys: liittyivät hoitamattomuuteen mutta olivat seurausta suurista vaihteluista perusilmaantuvuudessa). Näiden tutkimusten perusteella karsinogeenisuuden vaaraa ihmisille ei ole.

Hedelmällisyyden, alkion varhaiskehityksen ja teratogeenisuuden kannalta haittavaikutukseton taso (NOAEL) rotilla oli >900-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Emon, alkion/sikiön ja jälkeläisten toksisuuden NOAEL-taso rotissa oli 49-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaneissa ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia altistustasolla, joka oli >1 000-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaneissa alkioon/sikiöön kohdistuvan toksisuuden NOAEL-arvo oli 78-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, ja emoon kohdistuvan toksisuuden NOAEL-arvo oli 2,1-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Siksi pidetään epätodennäköisenä, että linagliptiini terapeuttisina annoksina vaikuttaisi ihmisten lisääntymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin

Mannitoli

Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)

Maissitärkkelys

Kopovidoni

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällys
Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Makrogoli (6000)
Rautaoksidi, punainen (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Perforoidut alu/alu kerta-annos läpipainoliuskat koteloissa, joissa 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 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 24.08.2011

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.03.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Saksa

Lääkevalmisteiden painetussa pakkauselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄ EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trajenta 5 mg kalvopäällysteiset tabletit
linagliptiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 5 mg linagliptiiniä.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Trajenta 5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS (PERFOROITU)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trajenta 5 mg tabletit
linagliptiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Trajenta 5 mg kalvopäällysteiset tabletit linagliptiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Trajenta on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Trajenta-tabletteja
3. Miten Trajenta-tabletteja otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Trajenta-tablettien säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Trajenta on ja mihin sitä käytetään

Trajenta sisältää vaikuttavana aineena linagliptiinia, joka kuuluu nieltäviin diabeteslääkkeisiin. Niiden avulla hoidetaan korkeita verensokeriarvoja. Lääkkeet auttavat elimistöä alentamaan veren sokeripitoisuutta.

Trajenta-tableteilla hoidetaan aikuisten tyypin 2 diabetesta, jos sairautta ei saada riittävästi hallintaan yhdellä suun kautta otettavalla diabeteslääkkeellä (metformiinilla tai sulfonyyliureoilla), tai ruokavaliolla ja liikunnalla yksinään. Trajenta-tabletteja voidaan käyttää yhdessä muiden diabeteslääkkeiden, esimerkiksi metformiinin, sulfonyyliureoiden (esimerkiksi glimepiridin tai glipitsidin), empagliflotsiinin tai insuliinin kanssa.

On tärkeää, että noudatat lääkäriltä tai hoitajalta saamiasi ruokavali- ja liikuntaohjeita.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Trajenta-tabletteja

Älä ota Trajenta-tabletteja

- jos olet allerginen linagliptiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Trajenta-tabletteja, jos:

- Sinulla on tyypin I diabetes (kehosi ei tuota lainkaan insuliinia) tai diabeettinen ketoasidoosi (diabeteksen komplikaatio, johon liittyy korkea verensokeripitoisuus, nopea painon lasku, pahoinvointi tai oksentelu). Trajenta-tabletteja ei saa käyttää näiden tilojen hoitoon.
- Käytät sulfonyyliureaa (esimerkiksi glimepiridia tai glipitsidia) diabeteslääkkeenä samanaikaisesti Trajenta-tablettien kanssa. Tällöin lääkäri haluaa ehkä pienentää sulfonyyliurean annosta liian matalan verensokeripitoisuuden välttämiseksi.

- Olet saanut allergisen reaktion jostakin muusta lääkkeestä, jota käytät veren sokeripitoisuuden hallintaan.
- Sinulla on tai on ollut haimasairaus.

Jos sinulla on akuutin haimatulehduksen oireita, kuten pitkittynyt vaikea vatsakipu, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos ihollesi muodostuu rakkuloita, tämä voi olla merkki sairaudesta nimeltä rakkulainen pemfigoidi. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Trajenta-tablettien käytön.

Diabeettiset ihomuutokset ovat diabeteksen yleisiä komplikaatioita. Noudata lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta.

Lapset ja nuoret

Trajenta-tabletteja ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Trajenta

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos käytät seuraavia vaikuttavia aineita sisältäviä lääkkeitä:

- Karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini. Niitä saatetaan käyttää kouristusten estoon tai pitkittyneen kivun hoitoon.
- Rifampisiini. Antibiootti, jota käytetään tulehdusten, kuten tuberkuloosin, hoitoon.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Ei tiedetä, onko Trajenta haitallista syntymättömälle lapselle. Trajenta-tablettien käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Ei tiedetä erittykö Trajenta rintamaitoon. Lääkärin on päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Trajenta-hoito.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Trajenta-tableteilla ei ole vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn tai vaikutus on merkityksetön.

Käytettäessä Trajenta-tabletteja yhdessä muiden, sulfonyyliureoiksi kutsuttujen lääkkeiden ja/tai insuliinin kanssa voi veren sokeripitoisuus laskea liian matalaksi (hypoglykemia), joka voi vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi tai työhön ilman tukevaa alustaa. Sinulle saatetaan kuitenkin suositella tiheämmin toistuvaa verensokerin mittausta, jotta hypoglykemian riski olisi mahdollisimman pieni, erityisesti kun Trajenta-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa.

3. Miten Trajenta-tabletteja otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu Trajenta-annos on yksi 5 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa.

Voit ottaa Trajenta-tabletin joko ruuan kanssa tai ilman.

Lääkäri saattaa määrätä Trajenta-tabletteja yhdessä jonkin toisen suun kautta otettavan diabeteslääkkeen kanssa. Muista ottaa kaikki lääkkeet lääkärin ohjeiden mukaisesti saadaksesi parhaimman hoitotuloksen.

Jos otat enemmän Trajenta-tabletteja kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Trajenta-tabletteja kuin sinun pitäisi, ota välittömästi yhteys lääkäriin.

Jos unohdat ottaa Trajenta-tabletin

- Jos unohdat ottaa Trajenta-annoksen, ota se niin pian kuin muistat. Jos kuitenkin seuraavan lääkeannoksen ottamisen aika on lähellä, jätä unohtunut annos ottamatta.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Älä koskaan ota kahta annosta samana päivänä.

Jos lopetat Trajenta-tablettien käytön

Älä lopeta Trajenta-tablettien käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Verensokeriarvot saattavat nousta, jos lopetat Trajenta-tablettien käytön.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Jotkin oireet vaativat välitöntä yhteydenottoa lääkäriin

Lopeta Trajenta-tablettien käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos seuraavia matalaan verensokeriin liittyviä oireita ilmenee: vapina, hikoilu, ahdistuneisuus, näköhäiriöt, kihelmöinti huulissa, kalpeus, mielialan vaihtelut tai sekavuus (hypoglykemia). Hypoglykemia (yleisyys: hyvin yleinen, saattaa koskea useampaa kuin 1 henkilöä 10:stä) on todettu haittavaikutus, kun Trajenta-tablettien kanssa käytetään samanaikaisesti metformiinia ja sulfonyyliureaa.

Joillakin potilailla on esiintynyt allergisia reaktioita (yliherkkyyttä; yleisyys: melko harvinainen (saattaa koskea enintään 1 henkilöä 100:sta), kun Trajenta-valmistetta käytetään yksinään tai yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa diabeteksen hoitoon, jotka voivat olla vakavia, kuten hengityksen vinkumista ja hengenahdistusta (keuhkoputkien hyperreaktiivisuus; yleisyyttä ei tunneta, koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Joillakin potilailla esiintyi ihottumaa (yleisyys melko harvinainen), nokkosrokkoa (urtikaria; esiintynyt harvoin, saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta), sekä kasvojen, huulien, kielen ja kurkun turpoamista, jotka saattavat vaikeuttaa hengittämistä tai nielemistä (angioedeema; esiintynyt harvoin). Jos havaitset merkkejä mistä tahansa yllä mainituista sairauksista, lopeta Trajenta-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Lääkäri saattaa määrätä lääkettä allergisen reaktion hoitoon ja vaihtaa diabeteslääkkeen toiseen.

Jotkut potilaat ovat kokeneet haimatulehdusta (pankreatiitti; yleisyys harvinainen, saattaa koskea enintään 1 henkilöä 1 000:sta), kun Trajenta-valmistetta käytetään yksinään tai yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa diabeteksen hoitoon.

LOPETA Trajenta-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Vaikea ja jatkuva vatsakipu (vatsan alueella), joka saattaa levitä selkäpuolelle sekä pahoinvointi ja oksentelu, koska oireet voivat olla merkki haimatulehduksesta (pankreatiitti).

Joillekin potilaille on tullut seuraavia haittavaikutuksia, kun he ovat käyttäneet Trajenta-valmistetta yksinään tai yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa diabeteksen hoitoon:

- Yleinen: kohonnut veren lipaasipitoisuus
- Melko harvinainen: nenä- tai nielutulehdus (nasofaryngiitti), yskä, ummetus (yhteiskäytössä insuliinin kanssa), kohonnut veren amylaasipitoisuus
- Harvinainen: ihorakkulat (rakkulainen pemfigoidi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Trajenta-tablettien säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainopakkauksessa ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä Trajenta-tabletteja, jos pakkaus on vaurioitunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Trajenta-tabletti sisältää

- Vaikuttava aine on linagliptiini
Yksi kalvopäällysteinen tabletti (tabletti) sisältää 5 mg linagliptiinia
- Muut aineet ovat
Tablettiydin: mannitoli, esigelatinoitu tärkkelys (maissi), maissitärkkelys, kopovidoni, magnesiumstearaatti.
Kalvopäällyys: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), talkki, makrogoli (6000), punainen rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

- Trajenta 5 mg:n tabletit ovat halkaisijaltaan 8 mm pyöreitä, vaaleanpunaisia kalvopäällysteisiä tabletteja. Tablettien toisella puolella on merkintä "D5" ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo.
- Trajenta-tabletteja on saatavana perforoiduissa alumiini/alumiini-kerta-annos läpipainopakkauksissa. Pakkauskoot ovat 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 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>