

**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<sub>max</sub>-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
- $\geq 12$  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

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

\* Kliinisessä käytössä saadut kokemukset

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

<sup>#</sup> Linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuuden tutkimuksesta (CARMELINA) saadut tiedot, katso myös tiedot tuonnempaa

<sup>1</sup> Haittavaikutusta todettiin yhteiskäytössä metformiinin ja sulfonyyliurean kanssa

<sup>2</sup> 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<sub>1c</sub>- 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-epäilytapauksia (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 tyypin 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<sub>1c</sub>-arvoa (-0,65 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8,3 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) ja suurempi osa potilaista saavutti tavoitteen HbA<sub>1c</sub> < 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<sub>1c</sub>-arvojen alenemiset olivat linagliptiinilla -0,16 % (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 7,69 %) ja glimepiridillä -0,36 % (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 7,69 %). Keskimääräinen hoitoero oli 0,20 % (97,5 %:n luottamusväli 0,09; 0,299). Hypoglykemiaa ilmeni linagliptiiniyryhmässä (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<sub>1c</sub>-arvoa (-0,59 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna 12 viikon kuluttua) 8,2 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub> keskiarvosta. Havaittu ero HbA<sub>1c</sub>-arvossa lumelääkkeeseen verrattuna oli 52 viikon kuluttua -0,72 %.

Tutkittavien painoissa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja. Hypoglykemia-otapausten ilmaantuvuus linagliptiinia saaneilla potilailla oli suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla oireettomien hypoglykemia-otapausten lisääntymisen vuoksi. Ryhmien välillä ei ollut eroja vaikeiden hypoglykemia-otapausten 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<sub>1c</sub>-arvoa (-0,64 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna 24 viikon jälkeen) 7,8 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-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<sub>1c</sub>-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 m<sup>2</sup>, 28 %:lla tutkimuspopulaatiosta eGFR oli  $\geq$  30 - < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ja 15 %:lla eGFR oli < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Keskimääräinen HbA<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub>-arvon ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden alueellisiin hoitotavoitteisiin. Tutkimuspopulaation keskimääräinen ikä oli 64 vuotta, ja siihen kuului 2030 (34 %) iältään  $\geq 70$ -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 m<sup>2</sup>. Keskimääräinen HbA<sub>1c</sub> 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<sub>0-72h</sub>-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  $\geq 30$  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 [<sup>14</sup>C]-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 [<sup>14</sup>C]-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:  $CrCl = (140 - ikä) \times paino / 72 \times seerumin\ kreatiiniini$  [x 0,85 naispuoliset potilaat], jossa ikä ilmoitetaan vuosina, paino kilogrammoina ja seerumin kreatiiniini 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/m<sup>2</sup> 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  $\geq 10$  - < 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<sub>1c</sub>: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 Kestoaika**

3 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Perforoidut alu/alu kerta-annos läpipainoliuskat kotelossa, 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 Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Kreikka

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa 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 lääkevalmisteen 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 Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
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

**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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
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**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi.**

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