

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Trajenta 5 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 5 mg linagliptina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Okrugla, svijetlocrvena filmom obložena tableta, promjera 8 mm s oznakom "D5" utisnutom na jednoj te logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Trajenta je indicirana u odraslih sa šećernom bolesti tipa 2 u kombinaciji s prehranom i tjelovježbom za poboljšanje kontrole glikemije kao: monoterapija

- kada je metformin neodgovarajuća terapija zbog nepodnošljivosti ili je kontraindiciran zbog oštećenja bubrega.

kombinirana terapija

- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje šećerne bolesti, uključujući inzulin, kada oni ne pružaju odgovarajuću kontrolu glikemije (za dostupne podatke o različitim kombinacijama vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doza linagliptina je 5 mg jedanput dnevno. Kada se linagliptin dodaje uz metformin, doza metformina se mora održavati, a linagliptin primjenjivati istodobno.

Kada se linagliptin primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, moguće je razmotriti nižu dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Bolesnicima s oštećenjem bubrega nije potrebno prilagođavanje doze linagliptina.

Oštećenje jetre

Farmakokinetička ispitivanja ne ukazuju na potrebu prilagođavanja doze za bolesnike s oštećenjem jetre, ali niti nema kliničkog iskustva za te bolesnike.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi.

Međutim, kliničko iskustvo kod bolesnika > 80 godina starosti je ograničeno te je potreban oprez u liječenju ove populacije.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost linagliptina u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Tablete se mogu uzimati sa ili bez obroka u bilo koje doba dana. U slučaju propuštene doze, doza se treba uzeti čim se bolesnik sjeti. Ne smije se uzeti dvostruka doza u istom danu.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Linagliptin se ne smije primjenjivati kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 ili u liječenju dijabetičke ketoacidoze.

Hipoglikemija

Monoterapija linagliptinom je pokazala usporedivu incidenciju hipoglikemije u odnosu na placebo. U kliničkim ispitivanjima linagliptina, kao dijela kombinirane terapije s lijekovima za koje nije poznato da izazivaju hipoglikemiju (metformin), stope hipoglikemije prijavljene uz linagliptin, bile su slične stopama kod bolesnika koji su uzimali placebo.

Kada je linagliptin dodavan uz sulfonilureju (na osnovno liječenje metforminom), incidencija hipoglikemije povećala se iznad incidencije uz placebo (vidjeti dio 4.8).

Poznato je da sulfonilureje i inzulin izazivaju hipoglikemiju. Stoga se savjetuje oprez kada se primjenjuje linagliptin u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom. Može se razmotriti sniženje doze sulfonilureje ili inzulina (vidjeti dio 4.2).

Akutni pankreatitis

Upotreba DPP-4 inhibitora povezana je s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. Nakon stavljanja linagliptina u promet spontano su prijavljeni slučajevi akutnog pankreatitisa. Bolesnike je potrebno informirati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, primjena Trajenta mora se prekinuti; a ukoliko se akutni pankreatitis potvrdi, Trajenta se ne smije ponovo primijeniti. Potreban je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Bulozni pemfigoid

Postoje izvješća iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet o buloznom pemfigoidu u bolesnika koji su uzimali linagliptin. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Trajenta.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Procjena interakcija lijeka *in vitro*

Linagliptin je niskokompetetivan te slab do umjeren mehanizmom uvjetovan inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, ali ne inhibira druge CYP-izoenzime. Nije induktor CYP izoenzima.

Linagliptin je P-glikoproteinski supstrat, koji inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom s niskom potencijom. Na osnovi ovih rezultata kao i *in vivo* ispitivanja interakcija, ne smatra se da linagliptin izaziva interakcije s drugim P-gp supstratima.

Procjena interakcija lijeka *in vivo*

Učinci drugih lijekova na linagliptin

U nastavku opisani klinički podaci ukazuju da je rizik od klinički značajnih interakcija kod istodobne primjene lijekova malen.

Rifampicin: Višekratna istodobna primjena 5 mg linagliptina s rifampicinom, snažnim induktorom P-glikoproteina i CYP3A4, rezultirala je smanjenjem AUC i C_{max} linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže za 39,6% odnosno 43,8% te smanjenjem inhibicije DPP-4 pri minimalnim koncentracijama za oko 30%. Stoga se ne mora nužno postići potpuna djelotvornost linagliptina u kombinaciji sa snažnim P-gp induktorima, osobito pri njihovoj dugotrajnoj primjeni. Istodobna primjena s drugim snažnim induktorima P-glikoproteina i CYP3A4, kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, nije ispitivana.

Ritonavir: Istodobna primjena jednokratne oralne doze 5 mg linagliptina i višekratnih oralnih doza 200 mg ritonavira, snažnog inhibitora P-glikoproteina i CYP3A4, povećala je AUC i C_{max} linagliptina oko dva, odnosno tri puta. Nevezane koncentracije, koje su obično niže od 1% pri terapijskoj dozi linagliptina, povećale su se 4-5 puta nakon istodobne primjene s ritonavirirom. Simulacije koncentracija linagliptina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, sa ili bez ritonavira, ukazale su da povećanje u izloženosti nije povezano s povećanom akumulacijom. Ove promjene u farmakokinetici linagliptina ne smatraju se klinički značajnima. Stoga se ne očekuju klinički značajne interakcije s drugim inhibitorima P-glikoproteina/CYP3A4.

Metformin: Istodobna primjena višekratnih doza od 850 mg metformina tri puta dnevno s 10 mg linagliptina jednaput dnevno nije klinički značajno promijenila farmakokinetiku linagliptina u zdravih dobrovoljaca.

Sulfonilureje: Farmakokinetika 5 mg linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nije se promijenila istodobnom primjenom jednokratne doze od 1,75 mg glibenklamida (gliburid).

Učinci linagliptina na druge lijekove

U kliničkim ispitivanjima, kako je opisano u nastavku, linagliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, varfarina, digoksina, ili oralnih kontraceptiva, pružajući *in vivo* dokaz niskog potencijala za izazivanje interakcija među lijekovima sa supstratima CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina i organskih kationskih prijenosnika (OCT).

Metformin: Istodobna primjena višekratnih dnevnih doza od 10 mg linagliptina s 850 mg metformina, supstrata OCT, nije imala značajan učinak na farmakokinetiku metformina kod zdravih dobrovoljaca. Stoga, linagliptin nije inhibitor prijenosa posredovanog OCT-om.

Sulfonilureje: Istodobna primjena višekratnih dnevnih doza od 5 mg linagliptina i jednokratne oralne doze 1,75 mg glibenklamida (gliburid) rezultirala je klinički nerelevantnim smanjenjem od 14% i u AUC i C_{max} glibenklamida. S obzirom da se glibenklamid prvenstveno metabolizira putem CYP2C9, ovi podaci također idu u prilog zaključku da linagliptin nije inhibitor CYP2C9. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s drugim sulfonilurejama (npr. glipizid, tolbutamid i glimepirid) koje se, poput glibenklamida, prvenstveno eliminiraju putem CYP2C9.

Digoksin: Istodobna primjena višekratnih dnevnih doza od 5 mg linagliptina s višekratnim dozama od 0,25 mg digoksina nije imala učinak na farmakokinetiku digoksina kod zdravih dobrovoljaca. Stoga, linagliptin ne inhibira prijenos posredovan P-glikoproteinom *in vivo*.

Varfarin: Višekratne dnevne doze 5 mg linagliptina nisu promijenile farmakokinetiku S(-) ili R(+) varfarina, supstrata CYP2C9, primjenjivanog u jednokratnoj dozi.

Simvastatin: Višekratne dnevne doze linagliptina imale su minimalan učinak na farmakokinetiku simvastatina u stanju dinamičke ravnoteže, osjetljivog supstrata CYP3A4, kod zdravih dobrovoljaca. Nakon primjene supratherapijske doze 10 mg linagliptina istodobno s 40 mg simvastatina dnevno u trajanju od 6 dana, AUC simvastatina u plazmi povećan je za 34%, a C_{max} u plazmi za 10%.

Oralni kontraceptivi: Istodobna primjena s 5 mg linagliptina nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela ili etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena linagliptina nije ispitivana na trudnicama. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu linagliptina tijekom trudnoće.

Dojenje

Dostupni farmakokinetički podaci u životinja pokazuju da se linagliptin/metaboliti izlučuju u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja linagliptinom, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja učinka linagliptina na ljudsku plodnost. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Linagliptin ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je upozoriti bolesnike na rizik od hipoglikemije, osobito pri kombiniranoj terapiji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U združenoj analizi placebom kontroliranih ispitivanja, ukupna incidencija nuspojava kod bolesnika liječenih placebom bila je slična skupini na linagliptinu 5 mg (63,4% u odnosu na 59,1%).

Prekid terapije zbog nuspojava bio je veći kod bolesnika koji su primali placebo u usporedbi s linagliptinom 5 mg (4,3% naspram 3,4%).

Najčešće prijavljena nuspojava bila je „hipoglikemija”, primijećena u trojnoj kombinaciji, linagliptin plus metformin plus sulfonilureja, 14,8% u odnosu na 7,6% uz placebo.

U placebom kontroliranim ispitivanjima 4,9% bolesnika imalo je „hipoglikemiju” kao nuspojavu uz linagliptin, od čega je 4,0% slučajeva imalo blagi, 0,9% umjereni, a 0,1% teški oblik. Pankreatitis je prijavljen češće u bolesnika randomiziranih za linagliptin (7 slučajeva na 6580 bolesnika na linagliptinu u odnosu na 2 slučaja na 4383 bolesnika na placebo).

Tablični popis nuspojava

Zbog utjecaja osnovne terapije na nuspojave (npr. na hipoglikemije), nuspojave su analizirane i prikazane na osnovi relevantnih režima liječenja (monoterapija, dodatak uz metformin, dodatak uz metformin plus sulfonilureja i dodatak uz inzulin).

Placebom kontrolirana ispitivanja uključivala su ispitivanja u kojima je linagliptin primjenjivan u obliku

- kratkotrajne monoterapije do 4 tjedna
- monoterapije s trajanjem \geq 12 tjedana
- dodatka uz metformin
- dodatka uz metformin + sulfonilureja
- dodatka uz metformin i empagliflozin
- dodatka uz inzulin, s ili bez metformina

Nuspojave, klasificirane prema organskim sustavima i MedDRA terminologiji, prijavljene u bolesnika koji su primali 5 mg linagliptina u dvostruko slijepim ispitivanjima u obliku monoterapije ili dodatne terapije, prikazane su prema režimu liječenja u donjoj tablici (vidjeti tablicu 1).

Nuspojave su navedene prema apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1 Nuspojave prijavljene kod bolesnika koji su primali linagliptin 5 mg dnevno u obliku monoterapije ili kao dodatnu terapiju (učestalosti prepoznate iz združene analize placebom kontroliranih ispitivanja) u sklopu kliničkog ispitivanja i iz iskustava stečenih nakon stavljanja lijeka na tržište

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	Nuspojave prema režimu liječenja				
	Monoterapija linagliptinom	Linagliptin + metformin	Linagliptin + metformin + sulfonilureja	Linagliptin + inzulin	Linagliptin + metformin + empagliflozin
Infekcije i infestacije					
<i>Nazofaringitis</i>	manje često	manje često	nepoznato	manje često	nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava					
<i>Preosjetljivost (npr. hiperreaktivnost bronha)</i>	manje često	manje često	manje često	manje često	nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane					
<i>Hipoglikemija</i>			vrlo često		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja					
<i>Kašalj</i>	manje često	manje često	nepoznato	manje često	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava					
<i>Pankreatitis</i>	nepoznato	nepoznato	nepoznato	manje često	nepoznato
<i>Konstipacija</i>				manje često	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva					
<i>Angioedem*</i>	rijetko				
<i>Urtikarija*</i>	rijetko				
<i>Osip*</i>	manje često				
<i>Bulozni pemfigoid*</i>	nepoznato				
Pretrage					
<i>Povišena amilaza</i>	rijetko	manje često	manje često	nepoznato	manje često
<i>Povišena lipaza**</i>	često	često	često	često	često

*na osnovi iskustava nakon stavljanja lijeka na tržište

**na osnovi razina lipaza povišenih $>3 \times \text{GGN}$ opaženih u kliničkim ispitivanjima

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Simptomi

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja na zdravim osobama, jednostruke doze do 600 mg linagliptina (što odgovara 120 puta višim dozama od preporučenih) bile su općenito dobro podnošene. Nema iskustva s dozama iznad 600 mg u ljudi.

Terapija

U slučaju predoziranja, razumno je primijeniti uobičajene suportivne mjere, npr. uklanjanje neapsorbiranog lijeka iz gastrointestinalnog trakta, uz kliničko praćenje te primjenu kliničkih mjera prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji se primjenjuju u dijabetesu, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), ATK oznaka: A10BH05

Mehanizam djelovanja

Linagliptin je inhibitor enzima DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4, EC 3.4.14.5), enzima koji je uključen u inaktivaciju inkretinskih hormona GLP-1 i GIP (peptid-1 sličan glukagonu, inzulintropični polipeptid koji je ovisan o glukozu). Ovi hormoni se vrlo brzo razgrađuju putem enzima DPP-4. Oba inkretinska hormona uključena su u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Inkretini se izlučuju u niskoj bazalnoj razini tijekom dana, a vrijednosti se povisuju neposredno nakon unosa obroka. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i sekreciju iz pankreatičnih beta-stanica u prisustvu normalnih i povišenih razina glukoze u krvi. Nadalje, GLP-1 također smanjuje sekreciju glukagona iz pankreatičnih alfa-stanica, rezultirajući smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri. Linagliptin se veže vrlo učinkovito na DPP-4 na reverzibilan način, čime dolazi do održanog povećanja i produljenja vrijednosti aktivnih inkretina. Linagliptin povećava sekreciju inzulina ovisno o glukozu i snižava sekreciju glukagona, što rezultira ukupnim poboljšanjem homeostaze glukoze. Linagliptin se selektivno veže na DPP-4 i pokazuje > 10 000 puta veću selektivnost u odnosu na aktivnost DPP-8 ili DPP-9 *in vitro*.

Klinička djelotvornost i sigurnost

8 randomiziranih kontroliranih ispitivanja faze 3, koja su uključivala 5 239 bolesnika s dijabetesom tipa 2, od kojih je 3 319 liječeno linagliptinom, provedeno je kako bi se ocijenila djelotvornost i sigurnost. Ova ispitivanja obuhvaćala su 929 bolesnika, od 65 i više godina starosti koji su bili na linagliptinu. Također je na linagliptinu bilo 1 238 bolesnika s blagim oštećenjem bubrega i 143 bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrega. Linagliptin jedanput dnevno doveo je do klinički značajnih poboljšanja kontrole glikemije, bez klinički relevantne promjene tjelesne težine. Smanjenja glikoziliranog hemoglobina A1c (HbA1c) bila su slična u raznim podskupinama, uključujući spol, dob, oštećenje bubrega i indeks tjelesne mase (BMI). Viša početna vrijednost HbA1c bila je povezana s većim smanjenjem u HbA1c. Postojala je značajna razlika u smanjenju HbA1c između azijskih bolesnika (0,8%) i bijelaca (0,5%) u združenim ispitivanjima.

Linagliptin u obliku monoterapije kod bolesnika za koje terapija metmorfinom nije prikladna
Djelotvornost i sigurnost monoterapije linagliptinom ocjenjivana je u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju 24 tjedna. Liječenje jednokratnom dnevnom dozom linagliptina od 5 mg pokazalo je značajno poboljšanje u HbA1c (-0,69 % promjene u usporedbi s placebom) kod

bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c od oko 8 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte, postprandijalnoj glukozi 2 sata nakon obroka u usporedbi s placebom. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo.

Djelotvornost i sigurnost monoterapije linagliptinom ocjenjivane su također kod bolesnika za koje terapija metmorfinom nije prikladna zbog nepodnošljivosti ili kontraindiciranosti zbog oštećenja bubrega u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 18 tjedana. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA1c (-0,57% promjene u usporedbi s placebo), u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA1c od 8,09%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte u usporedbi s placebo. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo.

Linagliptin kao dodatak terapiji metforminom

Djelotvornost i sigurnost linagliptina u kombinaciji s metforminom ocjenjivane su u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA1c, (-0,64% promjene u usporedbi s placebo) u odnosu na prosječan početni HbA1c od 8 %. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte, postprandijalnoj glukozi 2 sata nakon obroka u usporedbi s placebo. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo.

Linagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i sulfonilurejom

Provedeno je placebo kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna u svrhu ocjene djelotvornosti i sigurnosti linagliptina od 5 mg, u odnosu na placebo, kod bolesnika koji nisu dostatno liječeni kombinacijom metformina i sulfonilureje. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA1c (-0,62% promjena u usporedbi s placebo) u odnosu na prosječan početni HbA1c od 8,14%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja nalaza glukoze u plazmi natašte i 2-satne postprandijalne glukoze kod bolesnika u usporedbi s placebo.

Linagliptin kao dodatak kombiniranoj terapiji metforminom i empagliflozinom

U bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i empagliflozina (10 mg (n = 247) ili 25 mg (n = 217)), 24-tjedno liječenje dodatnom terapijom linagliptinom 5 mg dovelo je do smanjenja prilagođene srednje vrijednosti HbA1c u odnosu na početnu vrijednost za -0,53% (značajna razlika naspram dodatne terapije placebo od -0,32% (95% CI -0,52, -0,13) odnosno -0,58% (značajna razlika naspram dodatne terapije placebo -0,47% (95% CI -0,66; -0,28). Statistički značajno veći udio bolesnika s početnom vrijednošću HbA1c $\geq 7,0\%$ i liječenih linagliptinom 5 mg postigli su ciljnu vrijednost HbA1c $< 7\%$ u usporedbi s placebo.

Linagliptin kao dodatak liječenju inzulinom

Djelotvornost i sigurnost dodatnog liječenja linagliptinom 5 mg na monoterapiju inzulinom ili u kombinaciji s metforminom i/ili pioglitazonom su ocjenjivane u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju u trajanju 24 tjedana. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA1c (-0,65% u usporedbi s placebo) u odnosu na prosječan početni HbA1c od 8,3%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte, kao i veći broj bolesnika koji su postigli ciljni HbA1c od $< 7,0\%$, u usporedbi s placebo. Ovo je postignuto stabilnom dozom inzulina (40,1 IU). Tjelesna težina nije se značajno razlikovala među skupinama. Učinci na lipide u plazmi bili su zanemarivi. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo (22,2% linagliptin; 21,2% placebo).

Podaci iz 24-mjesečne terapije linagliptinom kao dodatak uz metformin, u usporedbi s glimepiridom

U ispitivanju koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost dodavanja linagliptina 5 mg ili glimepirida (prosječna doza 3 mg) kod bolesnika s neodgovarajućom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom, prosječna smanjenja HbA1c bila su -0,16% uz linagliptin (prosječna početna vrijednost HbA1c 7,69%) i -0,36% uz glimepirid (prosječna početna vrijednost HbA1c 7,69%), s prosječnom razlikom u liječenju od 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). Incidencija hipoglikemije u skupini na linagliptinu (7,5%) bila je značajno niža nego u skupini na glimepiridu (36,1%). Bolesnici liječeni linagliptinom pokazali su značajno prosječno smanjenje u odnosu na početnu tjelesnu težinu, u

usporedbi sa značajnom većim porastom težine bolesnika koji su primali glimepirid (-1,39 u odnosu na +1,29 kg).

Linagliptin kao dodatna terapija kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega, podaci za 12-tjednu kontrolnu primjenu placeba (stabilna osnovna terapija) i 40-tjedno produljenje kontrolne primjene placeba (prilagodljiva osnovna terapija)

Djelotvornost i sigurnost linagliptina bile su također ocjenjivane kod bolesnika s dijabetesom tipa 2 s teškim oštećenjem bubrega u dvostruko slijepom ispitivanju u odnosu na placebo, u trajanju od 12 tjedana, tijekom čega su osnovne glikemijske terapije bile stabilne. Većina bolesnika (80,5%) primala je inzulin kao osnovnu terapiju, u obliku monoterapije ili u kombinaciji s oralnim antidijabeticima, kao što su sulfonilureja, glinid i pioglitazon. Uslijedilo je daljnje 40-tjedno liječenje s praćenjem, tijekom kojeg je bilo dozvoljeno prilagođavanje doze osnovnih terapija antidijabeticima.

Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA1c (-0,59% promjene u usporedbi s placebom nakon 12 tjedana), u odnosu na srednju početnu vrijednost HbA1c od 8,2%. Primijećena razlika u HbA1c u odnosu na placebo bila je -0,72% nakon 52 tjedna.

Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je viša nego kod placeba, zbog povećanja asimptomatskih hipoglikemijskih događaja. Nije bilo razlike između skupina u teškim hipoglikemijskim događajima.

Linagliptin kao dodatna terapija kod starijih osoba (dob ≥ 70 godina) s dijabetesom tipa 2

Djelotvornost i sigurnost linagliptina kod starijih osoba (dob ≥ 70 godina) s dijabetesom tipa 2 ocjenjivana je u dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju 24 tjedna. Bolesnici su primali metformin, i/ili sulfonilureju, i/ili inzulin kao osnovnu terapiju. Doze osnovnih antidijabetika bile su stabilne tijekom prvih 12 tjedana, nakon čega su bile dozvoljene prilagodbe. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA1c (promjena od -0,64% u usporedbi s placebom nakon 24 tjedna), u odnosu na prosječnu početnu vrijednost HbA1c od 7,8%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte u usporedbi s placebom. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala među skupinama.

Kardiovaskularni (KV) rizik

U prospektivnoj metaanalizi neovisno procijenjenih KV događaja iz 19 kliničkih ispitivanja (u trajanju od 18 tjedana do 24 mjeseca), koja su uključivala 9459 bolesnika s dijabetesom tipa 2, liječenje linagliptinom nije bilo povezano s povećanjem KV rizika. Primarna mjera ishoda, kompozitna mjera sastavljena od: pojave ili vremena do prve pojave KV-smrti, nefatalnog infarkta miokarda, nefatalnog moždanog udara ili hospitalizacije zbog nestabilne angine pektoris, bila je neznačajno niža za linagliptin u odnosu na kombinirane aktivne i placebo-komparatore [omjer hazarda 0,78 (95% interval pouzdanosti 0,55;1,12)]. Ukupno je bilo 60 primarnih događaja uz linagliptin i 62 uz komparatore. Do sada nije nađen dokaz za povišeni KV-rizik, ali broj događaja u kliničkim ispitivanjima onemogućuje donošenje pouzdanog zaključka. Međutim, KV događaji bili su slični između skupina na linagliptinu i placebo (1,03% uz linagliptin u odnosu na 1,35% uz placebo).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja linagliptina u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s dijabetesom tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika linagliptina je opsežno ispitana u zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetesom tipa 2. Nakon oralne primjene doze od 5 mg kod zdravih dobrovoljaca ili bolesnika, linagliptin se vrlo brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi (medijan T_{max}) 1,5 sat nakon doziranja.

Koncentracije linagliptina u plazmi padaju na trifazičan način, s dugačkim terminalnim poluživotom (terminalni poluživot linagliptina više od 100 sati), što je uglavnom povezano sa saturabilnim, čvrstim vezanjem linagliptina na DPP-4 te ne pridonosi akumulaciji lijeka. Efektivni poluvijek akumulacije

linagliptina, kao što je određeno u oralnoj primjeni višekratnih doza od 5 mg linagliptina, je oko 12 sati. Nakon jednokratnog dnevnog doziranja 5 mg linagliptina, koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže se postižu trećom dozom. AUC linagliptina u plazmi se povećava oko 33% nakon doza od 5 mg u stanju dinamičke ravnoteže, u usporedbi s prvom dozom. Koeficijenti varijacije kod istog ispitanika i između ispitanika za AUC linagliptina bili su niski (12,6%, odnosno 28,5%). Zbog vezanja linagliptina na DPP-4 ovisno o koncentraciji, farmakokinetika linagliptina koja se bazira na ukupnoj izloženosti nije linearna; uistinu, ukupni AUC linagliptina u plazmi se povećao na način manje nego proporcionalno s dozom, dok se nevezani AUC ugrubo povećao proporcionalno s dozom. Farmakokinetika linagliptina bila je općenito slična kod zdravih osoba i kod bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost linagliptina je oko 30%. Istovremena primjena visokomasnog obroka s linagliptinom je produljila vrijeme do postizanja C_{max} za 2 sata i smanjila C_{max} za 15%, ali nije primijećen učinak na AUC_{0-72h} . Ne očekuje se klinički značajan učinak promjena u C_{max} i T_{max} ; stoga se linagliptin može primjenjivati s ili bez hrane.

Distribucija

Kao rezultat vezanja u tkivima, prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednostruke intravenske doze linagliptina od 5 mg primijenjene na zdravim osobama je oko 1 110 litara, što ukazuje na ekstenzivnu distribuciju linagliptina u tkivima. Vezanje linagliptina na proteine plazme ovisi o koncentraciji, smanjujući se za oko 99% pri 1 nmol/l na 75-89% pri ≥ 30 nmol/l, što odražava saturaciju vezanja na DPP-4, s porastom koncentracije linagliptina. Pri visokim koncentracijama, gdje je DPP-4 potpuno zasićen, 70-80% linagliptina se veže na druge proteine plazme osim DPP-4, stoga je 30-20% ostalo nevezano u plazmi.

Biotransformacija

Nakon oralne doze [^{14}C] linagliptina od 10 mg, oko 5% radioaktivnosti izlučuje se putem urina. Metabolizam ima sporednu ulogu u eliminaciji linagliptina. Pronađen je jedan glavni metabolit s relativnom izloženosti od 13,3% linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže, za koji je otkriveno da je farmakološki neaktivan te stoga ne pridonosi DPP-4-inhibicijskoj aktivnosti linagliptina u plazmi.

Ekskrecija

Nakon primjene doze oralnog [^{14}C] linagliptina kod zdravih osoba, oko 85% primijenjene radioaktivnosti bilo je eliminirano putem fecesa (80%) ili urina (5%) unutar 4 dana od doziranja. Bubrežni klirens je pri stanju dinamičke ravnoteže bio oko 70 ml/min.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Otvoreno ispitivanje s višekratnim dozama provedeno je radi ocjene farmakokinetike linagliptina (doza 5 mg) na bolesnicima s različitim stupnjevima kronične insuficijencije bubrega u usporedbi s normalnom zdravom kontrolnom skupinom. Ispitivanje je uključivalo bolesnike s insuficijencijom bubrega, klasificiranom na osnovi klirensa kreatinina kao: blaga (50 do < 80 ml/min), umjerena (30 do < 50 ml/min) i teška (< 30 ml/min), kao i bolesnika s bolešću bubrega u završnoj fazi na hemodijalizi. Nadalje, bolesnici s T2DM-om i teškim oštećenjem bubrega (< 30 ml/min) uspoređivani su s T2DM-bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Klirens kreatinina mjeren je 24-satnim mjerenjem urinarnog klirensa kreatinina ili je procijenjen iz serumskog kreatinina na osnovi Cockcroft-Gaultove formule: $CrCl = [140 - dob] \times \text{težina} / 72 \times \text{kreatinin u serumu} [\times 0,85 \text{ za žene}]$, gdje je dob izražena u godinama, težina u kg, a kreatinin u serumu u mg/dl.

U stanju dinamičke ravnoteže, izloženost linagliptinu kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega bila je usporediva sa zdravim osobama. U umjerenom oštećenju bubrega, primijećeno je umjereno povećanje u izloženosti od oko 1,7 puta u usporedbi s kontrolnom skupinom. Izloženost kod T2DM-bolesnika s teškim oštećenjem bubrega bila je povećana za oko 1,4 puta u usporedbi s T2DM-bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Predviđanja za AUC linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže kod bolesnika s bolešću bubrega u završnoj fazi ukazala su na usporedivu izloženost s onom kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega. Nadalje, ne očekuje se

eliminacija linagliptina u terapijski značajnom stupnju putem hemodijalize ili peritonealne dijalize. Stoga, nije potrebno podešavanje doze linagliptina za bolesnike s bilo kojim stupnjem insuficijencije bubrega.

Oštećenje jetre

U bolesnika koji nemaju dijabetes, a imaju blagu, umjerenu i tešku insuficijenciju jetre (prema Child-Pughovoj klasifikaciji), prosječni AUC i C_{max} linagliptina slični su odgovarajućim zdravim kontrolnim subjektima nakon primjene višestrukih doza 5 mg linagliptina. Nije potrebno podešavanje doze linagliptina za bolesnike s blagim, umjerenim, ili teškim oštećenjem jetre.

Indeks tjelesne mase (ITM)

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi ITM-a. ITM nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi podataka farmakokinetičke analize skupina faze I i faze II. Provedena su klinička ispitivanja prije odobrenja za stavljanje lijeka u promet do ITM-a koji odgovara 40 kg/m^2 .

Spol

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi spola. Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi podataka farmakokinetičke analize populacije faze I i faze II.

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi do 80 godina, jer dob nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku linagliptina na temelju podataka farmakokinetičke analize skupine faze I i faze II. Stariji ispitanici (65 do 80, najstariji bolesnik imao je 78 godina) imali su usporedive koncentracije linagliptina u plazmi, u usporedbi s mlađim osobama.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju faze 2 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika 1 mg i 5 mg linagliptina u djece i adolescenata u dobi od ≥ 10 do < 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su sukladni onima pronađenima u odraslih ispitanika. Linagliptin u dozi od 5 mg pokazao se superioran dozi od 1 mg u pogledu inhibicije DPP-4 pri najnižoj koncentraciji (72% naspram 32%, $p=0,0050$) i doveo je do broječano većeg smanjenja u pogledu prilagođene srednje vrijednosti promjene od početnog HbA1c ($-0,63\%$ naspram $-0,48\%$, bez značajne razlike). Zbog ograničenih podataka, rezultate je potrebno tumačiti s oprezom.

Rasa

Nije potrebno prilagođavanje doze na osnovi rase. Rasa nije imala primjetan učinak na koncentracije linagliptina u plazmi na osnovi kompozitne analize dostupnih farmakokinetičkih podataka, uključujući bolesnike bjelačkog, južnoameričkog, afričkog i azijskog porijekla. Nadalje, pronađena je sličnost farmakokinetičkih svojstava linagliptina u ciljanim ispitivanjima faze I na japanskim, kineskim i bjelačkim zdravim dobrovoljcima.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt najvažniji su ciljni organi toksičnosti kod miševa i štakora pri ponovljenim dozama linagliptina koje su preko 300 puta više nego kod izloženosti u ljudi. Kod štakora, učinci na reproduktivne organe, štitnjaču i limfoidne organe primijećeni su pri dozama preko 1 500 puta višima nego kod izloženosti u ljudi. Primijećene su snažne pseudoalergijske reakcije u pasa pri srednjim dozama, sa sekundarnim učinkom izazivanja kardiovaskularnih promjena koje su se smatrale specifičnima za pse. Jetra, bubrezi, želudac, reproduktivni organi, timus, slezena i limfni čvorovi bili su ciljni organi toksičnosti kod *cynomolgus* majmuna pri dozama 450 puta višima nego kod izloženosti u ljudi. Pri izloženosti većoj od 100 puta od one kod ljudi, glavni nalaz bila je nadražnost želuca kod ovih majmuna.

Linagliptin i njegov glavni metabolit nisu pokazali genotoksični potencijal.

2-godišnja ispitivanja kancerogenosti oralne doze na štakorima i miševima nisu otkrila dokaze kancerogenosti u štakora ili mužjaka miševa. Značajno veća incidencija malignih limfoma samo na

ženkama miševa, pri najvišim dozama (> 200 puta više od izloženosti kod ljudi), se ne smatra značajnom za ljude (objašnjenje: nije povezano s liječenjem, nego posljedica visokovarijabilne osnovne incidencije). Na temelju ovih ispitivanja nema razloga za zabrinutost zbog kancerogenosti u ljudi.

NOAEL za plodnost, rani razvoj embrija i teratogenost kod štakora postavljen je na doze > 900 puta više od izloženosti kod ljudi. NOAEL za toksičnost za majke, embrij/fetus i leglo štakora bio je 49 puta viši od izloženosti u ljudi. Nisu primijećeni teratogeni učinci kod kunića pri dozama > 1 000 puta višima od izloženosti kod ljudi. NOAEL, pri 78 puta većoj izloženosti od one kod ljudi, dobiven je za embriofetalnu toksičnost kod kunića, a za toksičnost majke NOAEL je bio 2,1 puta viši od izloženosti kod ljudi. Stoga se ne smatra vjerojatnim da linagliptin utječe na reprodukciju pri terapijskim izloženostima u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

manitol

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

kukuruzni škrob

kopovidon

magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza

titanijev dioksid (E171)

talk

makrogol (6000)

željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Perforirani alu/alu blisteri djeljivi na jedinične doze u kutijama koje sadrže 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 i 120 x 1 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. kolovoza 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. ožujka 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Trajenta 5 mg filmom obložene tablete
linagliptin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 5 mg linagliptina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 x 1 filmom obloženih tableta
14 x 1 filmom obloženih tableta
28 x 1 filmom obloženih tableta
30 x 1 filmom obloženih tableta
56 x 1 filmom obloženih tableta
60 x 1 filmom obloženih tableta
84 x 1 filmom obložene tablete
90 x 1 filmom obloženih tableta
98 x 1 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obloženih tableta
120 x 1 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Trajenta 5 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI (PERFORIRANI)

1. NAZIV LIJEKA

Trajenta 5 mg tablete
linagliptin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Trajenta 5 mg filmom obložene tablete linagliptin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Trajenta i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Trajentu
3. Kako uzimati Trajentu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Trajentu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Trajenta i za što se koristi

Trajenta sadrži djelatnu tvar linagliptin koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju “oralni antidijabetici”. Oralni antidijabetici se primjenjuju u liječenju visoke razine šećera u krvi. Oni djeluju tako da pomažu tijelu u smanjenju razine šećera u krvi.

Trajenta se primjenjuje za liječenje dijabetesa tipa 2 kod odraslih osoba, ako se bolest ne može odgovarajuće kontrolirati jednim oralnim antidijabetikom (metformin ili sulfonilureja), ili samo prehranom i fizičkom aktivnošću. Trajenta se može primjenjivati u kombinaciji s drugim antidijabeticima npr. metforminom, sulfonilurejama (npr. glimepiridom, glipizidom), empagliflozinom ili inzulinom.

Važno je slijediti preporuke o prehrani i fizičkoj aktivnosti koje Vam je dao liječnik ili medicinska sestra.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Trajentu

Nemojte uzimati Trajentu

- ako ste alergični na linagliptin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije primjene Trajente ako:

- imate dijabetes tipa 1 (Vaše tijelo ne stvara inzulin) ili dijabetičku ketoacidozu (komplikacija dijabetesa s visokim vrijednostima šećera u krvi, brzim gubitkom težine, mučninom ili povraćanjem). Trajenta se ne smije primjenjivati u liječenju ovih stanja;
- uzimate antidijabetik poznat kao ‘sulfonilureja’ (npr. glimepirid, glipizid), liječnik će Vam možda sniziti dozu sulfonilureje, ako ju uzimate u kombinaciji s Trajentom kako bi se izbjeglo da se Vaša razina šećera u krvi previše snizi;
- ste imali alergijske reakcije na neke druge lijekove koje uzimate radi kontrole količine šećera u krvi.
- imate ili ste imali bolest gušterače.

Ako imate simptome akutne upale gušterače, poput stalne jake boli u trbuhu (bol u abdomenu), morate se odmah obratiti Vašem liječniku.

Ako primijetite mjehuriće na koži, to može biti znak stanja pod imenom bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanite uzimati Trajentu.

Dijabetička oštećenja kože su česta komplikacija u dijabetesu. Savjetuje Vam se slijediti preporuke za njegu kože i stopala koje su Vam dali liječnik ili medicinska sestra.

Djeca i adolescenti

Trajenta se ne preporučuje djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Starije osobe

Iskustvo s osobama starijima od 80 godina je ograničeno. Stoga je ove bolesnike potrebno pažljivo liječiti.

Drugi lijekovi i Trajenta

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito je važno obavijestiti liječnika ako primjenjujete lijekove koji sadrže neku od sljedećih djelatnih tvari:

- karbamazepin, fenobarbital, ili fenitoin. Oni se mogu primjenjivati u kontroli (epileptičkih) napadaja ili kronične boli.
- rifampicin. Ovo je antibiotik koji se primjenjuje u liječenju infekcija kao što je tuberkuloza.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni, ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nije poznato je li Trajenta štetna za nerođeno dijete. Stoga se preporučuje izbjegavanje primjene Trajente ako ste trudni.

Nije poznato prelazi li Trajenta u majčino mlijeko. Vaš liječnik mora odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja Trajentom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Trajenta ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Uzimanje Trajente u kombinaciji s lijekovima koji se nazivaju sulfonilureje i/ili inzulina može dovesti do pretjerano niskih vrijednosti šećera u krvi (hipoglikemija), što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima bez čvrstog uporišta. Međutim, učestalije mjerenje razine šećera u krvi može se preporučiti radi smanjenja rizika od hipoglikemije, naročito kada se Trajenta kombinira sa sulfonilurejom i/ili inzulinom.

3. Kako uzimati Trajentu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza Trajente je jedna tableta od 5 mg jedanput dnevno.

Trajentu možete uzimati sa ili bez hrane.

Liječnik Vam može propisati Trajentu u kombinaciji s drugim oralnim antidijabetikom. Upamtite da se svi lijekovi uzimaju prema uputama liječnika kako bi se postigao maksimalan rezultat za Vaše zdravlje.

Ako uzmete više Trajente nego što ste trebali

Ako uzmete više Trajente nego što ste trebali, odmah se javite liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Trajentu

- Ako ste zaboravili uzeti dozu Trajente, uzmite ju čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Nikada ne uzimajte dvije doze u istom danu.

Ako prestanete uzimati Trajentu

Ne prekidajte uzimanje Trajente bez prethodne konzultacije s liječnikom. Razina šećera u krvi se može povećati ako prestanete s uzimanjem Trajente.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neki simptomi zahtijevaju trenutno medicinsko zbrinjavanje

Potrebno je prekinuti uzimanje Trajente i odmah se javiti liječniku ako imate sljedeće simptome niske razine šećera u krvi: drhtanje, znojenje, tjeskoba, zamagljen vid, trnci usana, bljedilo, promjena raspoloženja ili smetenost (hipoglikemija). Hipoglikemija (učestalost; vrlo često, može se javiti kod više od 1 na 10 osoba) je prepoznata kao nuspojava kada se Trajenta uzima uz metformin i uz sulfonilureju.

Neki bolesnici su imali alergijske reakcije (preosjetljivost; učestalost manje česta, može se javiti u do 1 na 100 osoba u razdoblju primjene monoterapije Trajentom), koje mogu biti ozbiljne, uključujući piskanje i nedostatak zraka (hiperreaktivnost bronha; učestalost nije poznata u razdoblju primjene monoterapije Trajentom, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Neki bolesnici su imali osip (učestalost manje česta), koprivnjaču (urtikarija; učestalost rijetka, može se javiti u do 1 na 1000 osoba), i oticanje lica, usana, jezika i grla koji mogu izazvati teškoće s disanjem ili gutanjem (angioedem; učestalost rijetka). Ako imate neki od prethodno spomenutih znakova bolesti, prekinite s primjenom Trajente te se odmah obratite liječniku. Liječnik Vam može propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i drugi lijek za dijabetes.

Neki bolesnici su imali upalu gušterače (pankreatitis, učestalost nije poznata u razdoblju primjene monoterapije Trajentom).

PRESTANITE uzimati Trajentu i odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- Tešku i stalnu bol u abdomenu (područje trbuha), koja se može protezati skroz do leđa, te mučninu i povraćanje, jer to može biti znak upale gušterače (pankreatitis).

Pojedini bolesnici su imali sljedeće nuspojave u razdoblju primjene monoterapije Trajentom:

- Često: povišena razina enzima lipaze u krvi.
- Manje često: upala nosa ili grla (nazofaringitis), kašalj, alergijske reakcije (preosjetljivost).
- Rijetko: povišena razina enzima amilaze u krvi.

Pojedini bolesnici su imali sljedeće nuspojave u razdoblju primjene Trajente i metformina:

- Često: povišena razina enzima lipaze u krvi.
- Manje često: upala nosa ili grla (nazofaringitis), alergijske reakcije (preosjetljivost), kašalj, povišena razina enzima amilaze u krvi.

Pojedini bolesnici imali su sljedeće nuspojave u razdoblju primjene Trajente i inzulina:

- Često: povišena razina enzima lipaze u krvi.
- Manje često: upala nosa ili grla (nazofaringitis), alergijske reakcije (preosjetljivost), kašalj, pankreatitis, zatvor.
- Nepoznato: povišena razina enzima amilaze u krvi.

Pojedini bolesnici su imali sljedeće nuspojave u razdoblju primjene Trajente, metformina i sulfonilureje:

- Često: povišena razina enzima lipaze u krvi.
- Manje često: alergijske reakcije (preosjetljivost), povišena razina enzima amilaze u krvi.
- Nepoznato: upala nosa ili grla (nazofaringitis), kašalj.

Pojedini bolesnici su imali sljedeće nuspojave u razdoblju primjene Trajente, metformina i empagliflozina:

- Često: povišena razina enzima lipaze u krvi.
- Manje često: povišena razina enzima amilaze u krvi.
- Nepoznato: upala nosa ili grla (nazofaringitis), alergijske reakcije (preosjetljivost), kašalj.

Druge nuspojave Trajente uključuju:

- Nepoznato: stvaranje mjehura na koži (bulozni pemfigoid)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika, ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Trajentu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ne uzimajte Trajentu ako je pakiranje oštećeno ili se vidi da je bilo otvarano.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Trajenta sadrži

- Djelatna tvar je linagliptin
Jedna filmom obložena tableta (tableta) sadrži 5 mg linagliptina.
- Drugi sastojci su
Jezgra tablete: manitol, prethodno gelirani škrob (kukuruzni), kukuruzni škrob, kopovidon, magnezijev stearat
Ovojnica tablete: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), talk, makrogol (6000), crveni željezov oksid (E172)

Kako Trajenta izgleda i sadržaj pakiranja

- Trajenta 5 mg tablete su okrugle, svijetlocrvene filmom obložene tablete, promjera 8 mm s utisnutom oznakom "D5" na jednoj te logom Boehringer Ingelheim na drugoj strani.
- Trajenta je dostupna u perforiranim aluminijskim blisterima djeljivim na jedinične doze. Veličine pakovanja su 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 i 120 x 1 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

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 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>