

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trajenta 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg linagliptin tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta)

8 mm-es átmérőjű kerek, világos piros filmbevonatos tabletták, az egyik oldalán „D5” mélynyomással, a másikon Boehringer Ingelheim logóval.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Trajenta 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javallott felnőtt betegek számára a glikémiás kontroll javítására, a diéta és a testmozgás kiegészítőjeként, az alábbi esetekben: monoterápiában

- azoknál a betegeknél, akiknél a metformin-kezelés intolerancia miatt nem alkalmazható vagy ellenjavallt a károsodott veseműködés következtében.

kombinációban

- a diabetes kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel, például inzulinnal kombinálva, ha ezen gyógyszerek sem biztosítják a megfelelő glikémiás kontrollt

(A különböző kombinációkra vonatkozó rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és az 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A linagliptin dózisa naponta egyszer 5 mg. Ha a linagliptint metformin-terápiához adják, a metformin adagját változatlanul kell hagyni, és a linagliptint e gyógyszerrel egyidejűleg kell adni.

Ha a linagliptint szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, fontolóra kell venni alacsonyabb szulfanilurea, illetve inzulin dózisos alkalmazását a hypoglikæmia kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont).

Speciális betegcsoportok

Károsodott veseműködés

Károsodott veseműködésű betegeknél a linagliptin dózisának módosítása nem szükséges.

Károsodott májműködés

A farmakokinetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a dózis módosítása károsodott májműködés esetén nem szükséges, de nem áll rendelkezésre ilyen betegeken szerzett klinikai tapasztalat.

Idősek

A dózis életkor alapján történő módosítása nem szükséges.

Mindazonáltal 80 év feletti betegeknél a klinikai tapasztalat korlátozott, ezért ezt a betegcsoportot körültekintően kell kezelni.

Gyermekek és serdülők

A linagliptin biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A tableta étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető, a nap bármely szakában. Ha egy adag kimarad, azt minél előbb be kell pótolni. Kétszeres dózist nem szabad egy nap bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általában

A linagliptin nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Hypoglikaemia

A linagliptin önmagában adva a placebóhoz hasonló gyakorisággal okozott hypoglikaemiát. Klinikai vizsgálatokban a linagliptint olyan szerekkel kombinációban alkalmazva, amelyek nem okoznak hypoglikaemiát (metformin), a hypoglikaemia linagliptin adása esetén észlelt gyakorisága hasonló volt a placebót kapó betegeknél észlelthez.

Ha a linagliptint szulfanilureához adták (egyidejű metformin-kezelés mellett), a hypoglikaemia incidenciája a placebo esetében észlelt fölé emelkedett (lásd 4.8 pont).

Ismert, hogy a szulfanilureák és az inzulin hypoglikaemiát okoznak. Ezért óvatosság szükséges, ha a linagliptint szulfanilureával és/vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák. Fontolóra kell venni a szulfanilurea vagy inzulin dózisának csökkentését (lásd 4.2 pont).

Akut pancreatitis

A DDP-4 gátlók alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. A forgalomba hozatalt követően a linagliptin hatóanyag mellett spontán mellékhatásként hasnyálmirigy-gyulladást jelentettek. A betegeket tájékoztatni kell az akut pancreatitis jellemző tüneteiről. Amennyiben pancreatitis gyanúja merül fel, azonnal abba kell hagyni a Trajenta alkalmazását. Ha az akut pancreatitis beigazolódik, a Trajenta adását nem szabad újratekdeni. Fokozott óvatosság szükséges, ha a betegek anamnézisében pancreatitis szerepel.

Bullosus pemphigoid

A forgalomba hozatalt követően bullosus pemphigoid eseteiről számoltak be linagliptint szedő betegeknél. Amennyiben bullosus pemphigoid gyanúja merül fel, a Trajenta alkalmazását abba kell hagyni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az interakciók *in vitro* értékelése

A linagliptin a CYP3A4 izoenzim gyenge kompetitív és gyenge-mérsékelt hatásmechanizmus-alapú inhibitora, de más CYP-izoenzimeket nem blokkol. Nem indukálja a CYP-izoenzimeket. A linagliptin a P-glikoprotein szubsztrátja, és csekély mértékben gátolja a P-glikoprotein által mediált digoxin-transzportot. Ezen eredmények és az *in vivo* kölcsönhatási vizsgálatok alapján a linagliptin valószínűleg nem lép kölcsönhatásba más P-gp szubsztráttal.

Az interakciók *in vivo* értékelése

Más gyógyszerek hatása a linagliptinre

Az alább ismertetett klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a klinikailag jelentős interakció kockázata más gyógyszerekkel történő együttadása esetén alacsony.

Rifampicin: 5 mg linagliptin többszöri együttadása rifampicinnel, a P-glikoprotein és CYP3A4 potens induktorával, a linagliptin egyensúlyi állapotának AUC értékét 39,6%-kal, C_{max} értékét 43,8%-kal csökkentette, és körülbelül 30%-kal csökkent a DPP-4 gátlás a mélyponti koncentrációnál. Ezek alapján a linagliptin erős P-gp induktorokkal való együttadása esetén várhatóan nem alakul ki a linagliptin teljes hatása, különösen, ha hosszabb időn keresztül adagolják együtt azokat. Más potens P-glikoprotein és CYP3A4 induktorokkal, mint karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin, történő együttadását nem vizsgálták.

Ritonavir: a linagliptin egyszeri, 5 mg-os *per os* adása a potens P-glikoprotein- és CYP3A4-gátló ritonavir többszöri 200 mg-os *per os* adagjával körülbelül 2-szeresére növelte a linagliptin AUC-, és 3-szorosra a C_{max} -értékét. A nem kötött linagliptin-koncentráció, ami a terápiás dózis mellett általában 1% alatt van, a ritonavirrel való együttadáskor 4-5-szörösére emelkedett. A ritonavirrel és anélkül adott linagliptin dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációinak a szimulációi azt mutatták, hogy az expozíció növekedése nem jár az akkumuláció növekedésével. A linagliptin farmakokinetikájának ezen változásait nem tartják klinikailag jelentősnek. Ezért nem várható klinikailag releváns interakció más P-glikoprotein-/CYP3A4-gátlókkal.

Metformin: naponta háromszor 850 mg metformin napi egyszeri 10 mg linagliptinnel történő, többszöri együttadásának egészséges önkénteseknél nem volt klinikailag releváns hatása a linagliptin farmakokinetikájára.

Szulfanilureák: 5 mg linagliptin dinamikus egyensúlyi farmakokinetikája nem változott meg egyszeri 1,75 mg-os glibenklamid (gliburid) dózis együttadása esetén.

A linagliptin más gyógyszerekre kifejtett hatása

A klinikai vizsgálatokban, ahogy alább ismertetjük, a linagliptinnek nem volt klinikailag releváns hatása a metformin, gliburid, szimvasztatin, warfarin, digoxin vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára, ami *in vivo* bizonyíték arra, hogy kicsi a valószínűsége a CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoprotein és organikus kationos transzporter (OCT) szubsztrátokkal való gyógyszerköcsönhatásnak.

Metformin: napi 10 mg linagliptin és az OCT szubsztrát metformin 850 mg-ja többszöri együttadásának nem volt klinikailag releváns hatása a metformin farmakokinetikájára egészséges önkéntesekben. Ebből következően a linagliptin nem gátolja az OCT-mediálta transzportot.

Szulfanilureák: Többszöri, orálisan adagolt 5 mg dózisú linagliptin és egyszeri orális 1,75 mg glibenklamid (gliburid) együttadása klinikailag nem jelentős mértékben, 14%-kal csökkentette a glibenklamid AUC és C_{max} értékeit. Mivel a glibenklamid elsősorban a CYP2C9 segítségével metabolizálódik, ezek az adatok alátámasztják azt a következtetést, hogy a linagliptin nem CYP2C9 inhibitor. Klinikailag jelentős interakció más szulfanilureákkal (pl. glipizid, tolbutamid és glimepirid), amelyeket a glibenklamidhoz hasonlóan elsősorban a CYP2C9 eliminál, sem várható.

Digoxin: többszöri, napi 5 mg dózisú linagliptin együttadása többszöri, 0,25 mg dózisú digoxinnal nem hatott a digoxin farmakokinetikájára egészséges önkéntesekben. Ezek alapján a linagliptin nem gátolja a P-glikoprotein által mediált transzportot *in vivo*.

Warfarin: többszöri dózis 5 mg linagliptin nem változtatta meg az egyszer adott S(-) vagy R(+) warfarin a CYP2C9 szubsztrát farmakokinetikáját.

Szimvasztatin: több napi dózis linagliptinnek minimális hatása volt az érzékeny CYP3A4 szubsztrát szimvasztatin steady-state farmakokinetikai jellemzőire egészséges önkéntesekben. Hat napon át a szokványos adag kétszeresének megfelelő, 10 mg-os dózisban adott linagliptin és egyidejűleg adott 40 mg szimvasztatin esetén a szimvasztatin plazma AUC értéke 34%-kal, és a plazma C_{max} értéke 10%-kal nőtt meg.

Orális fogamzásgátlók: 5 mg linagliptin együttadása nem változtatta meg a levonorgesztrel vagy etinilösztadiol steady-state farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A linagliptin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat reprodukív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A linagliptin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Az állatokon rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok alapján a linagliptin illetve metabolitjai kiválasztódnak az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A linagliptin alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

A humán fertilitásra kifejtett hatásokat nem vizsgálták a linagliptin esetében. Az állatkísérletek nem utalnak közvetlen vagy közvetett káros hatásra a termékenység vonatkozásában (lásd 5. 3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A linagliptin nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindazonáltal a betegek figyelmét fel kell hívni a hypoglikaemia kockázatára, különösen szulfanilureákkal és/vagy inzulinnal történő együttadás esetén.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A placebo-kontrollos vizsgálatok összesített elemzése során a placebóval kezelt betegeknél a mellékhatások incidenciája hasonló volt az 5 mg linagliptin esetében észlelthez (63,4% vs. 59,1%). A kezelés mellékhatások miatti leállítását gyakoribb volt a placebót kapó betegeknél az 5 mg linagliptinhez viszonyítva (4,3% vs. 3,4%).

A leggyakoribb mellékhatás a hypoglikaemia volt, amit a hármas kombináció, linagliptin+metformin+szulfanilurea esetén figyeltek meg 14,8%-os gyakorisággal, szemben a placebo esetén észlelt 7,6%-os gyakorisággal.

A placebo-kontrollos vizsgálatokban a linagliptint szedő betegek 4,9%-a tapasztalt mellékhatásként hypoglikaemiát; ebből 4,0% enyhe, 0,9% közepesen súlyos, és 0,1% súlyos mellékhatásnak bizonyult. Gyakrabban tapasztaltak pancreatitist a linagliptint kapó betegeknél (6580-ból 7 betegnél, szemben a placebo-ággal, ahol 4383 beteg közül 2-nél fordult elő).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A háttér-kezelések mellékhatásokra (pl. hypoglikaemiára) kifejtett hatásai miatt a mellékhatásokat az alkalmazott kezelések szerint elemezték és ismertették (monoterápia, kiegészítő kezelés metformin mellett, kiegészítő kezelés metformin+szulfanilurea, illetve kiegészítő kezelésként adott inzulin mellett).

A placebo-kontrollos vizsgálatok közé olyan vizsgálatok tartoztak, amelyekben a linagliptint a következők szerint adták:

- monoterápia rövid távon, legfeljebb 4 hétig
- monoterápia legalább 12 hétig
- kiegészítő kezelés metformin mellé
- kiegészítő kezelés metformin+szulfanilurea mellé
- kiegészítő kezelés metformin és empagliflozin mellé
- kiegészítő kezelés inzulin mellé metforminnal vagy anélkül

Az 5 mg linagliptint kettős-vak vizsgálatokban monoterápiában, vagy kiegészítő kezelésként kapó betegeknél észlelt mellékhatásokat szervrendszerek és a MedDRA által javasolt kifejezések szerint osztályozva, kezelési módonként ismertetjük az alábbi táblázatban (lásd 1. táblázat).

A mellékhatások szervrendszerek és abszolút gyakoriság alapján kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbiak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10000 - <1/1000$), nagyon ritka ($<1/10,000$) és nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások napi 5 mg linagliptin-kezelést monoterápiában vagy kiegészítő kezelésként kapó betegeknél (a gyakorisági adatok a placebo-kontrollos vizsgálatok összesített elemzéséből származnak)

Szervrendszer Mellékhatás	Mellékhatások kezelési módok szerint				
	Linagliptin monoterápia	Linagliptin + metformin	Linagliptin + metformin + szulfanilurea	Linagliptin + inzulin	Linagliptin + metformin + empagliflozin
Fertőző betegségek és parazitafertőzések					
<i>Nasopharyngitis</i>	nem gyakori	nem gyakori	nem ismert	nem gyakori	nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek					
<i>Túlérzékenység (pl. bronchiális hiperreaktivitás)</i>	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem gyakori	nem ismert
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek					
<i>Hypoglikæmia</i>			nagyon gyakori		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek					
<i>Köhögés</i>	nem gyakori	nem gyakori	nem ismert	nem gyakori	nem ismert
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek					
<i>Pancreatitis</i>	nem ismert	nem ismert	nem ismert	nem gyakori	nem ismert
<i>Obstipatio</i>				nem gyakori	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei					
<i>Angiooedema*</i>	ritka				
<i>Urticaria*</i>	ritka				
<i>Bőrkiütés*</i>	nem gyakori				
<i>Bullosus pemphigoid*</i>	nem ismert				
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei					
<i>Emelkedett amilázszint</i>	ritka	nem gyakori	nem gyakori	nem ismert	nem gyakori
<i>Emelkedett lipázszint**</i>	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori	gyakori

*Posztmarketing tapasztalatok alapján

**A klinikai vizsgálatokban megfigyelt $>3 \times \text{ULN}$ (a normál érték felső határának {upper limit of normal, ULN} 3-szorosát meghaladó) mértékű lipázszint-emelkedés alapján

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Az egészséges önkénteseken végzett, kontrollós klinikai vizsgálatokban 600 mg-os egyszeri dóziséig (ami a javasolt dózis 120-szorosának felel meg) a linagliptint jól tolerálták. 600 mg feletti dózissal nincsenek humán tapasztalatok.

Kezelés

Túlادagolás esetén javasolt a szupportív kezelések alkalmazása, azaz a fel nem szívódott szer eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás, és szükség esetén kórházi kezelés alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diabetes kezelésére használt gyógyszerek, dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorok, ATC kód: A10BH05

Hatásmechanizmus

A linagliptin a DPP-4 (dipeptidil-peptidáz-4, EC 3.4.14.5) enzim inhibitora, ez az enzim játszik szerepet a GLP-1 és GIP (glukagon-szerű peptid-1, glukóz-dependens inzulinotróp polipeptid) inkretin hormonok inaktivációjában. A DPP-4 enzim ezeket a hormonokat gyorsan lebontja. Mindkét inkretin hormon szerepet játszik a glukóz homeosztázis fiziológiás szabályozásában. Az inkretinek bazális szekréciója a nap folyamán alacsony és étkezés után szintjük azonnal emelkedik. A GLP-1 és GIP fokozzák az inzulin bioszintézisét és a hasnyálmirigy béta sejtjeiből történő szekrécióját normális és emelkedett vércukorszint esetén is. A GLP-1 csökkenti továbbá a glukagon szekrécióját a pancreas alfa-sejtjeiből, ami a hepatikus glukóz kibocsátás csökkenését eredményezi. A linagliptin nagyon hatékonyan, reverzibilis módon kötődik a DPP-4-hez, és ezzel tartósan emeli és megnyújtja az aktív inkretin-szinteket. A linagliptin glukóz-dependens módon növeli az inzulin-szekréciót és csökkenti a glukagon-szekréciót, ami a glukóz homeosztázis általános javulását eredményezi. A linagliptin szelektíven kötődik a DPP-4-hez és ez a szelektivitás >10000-szeres a DPP-8-cal vagy DPP-9-cel szembeni aktivitáshoz képest *in vitro*.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

8 III-as fázisú, randomizált, kontrollós vizsgálatban 5239, 2-es típusú diabetesben szenvedő beteg, akik közül 3319-et kezelték linagliptinnel, értékelték a hatásosságot és biztonságosságot. Ezekben a vizsgálatokban 929 65 éves, vagy annál idősebb beteg kapott linagliptint. A linagliptint kapó betegek közül 1238 betegnek volt enyhén, és 143-nak közepes mértékben károsodott a veseműködése. A naponta egyszeri linagliptin klinikailag szignifikáns mértékben javította a glikémiás kontrollt, miközben a testsúly nem változott klinikailag releváns mértékben. A glikált hemoglobinn A_{1c} (HbA_{1c}) hasonló mértékű csökkenését észlelték a különböző alcsoportokban, így nem, kor, vesekárosodás és testtömeg index (BMI) szerint. Minél magasabb volt a kiindulási HbA_{1c}, annál nagyobb mértékben csökkent. Az összesített vizsgálati eredmények jelentős eltérést mutattak a HbA_{1c} csökkenésében az ázsiai (0,8%) ill. a fehér betegek (0,5%) esetében.

Linagliptin-monoterápia azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak metformint

A linagliptin-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát egy kettős-vak, placebo-kontrollós, 24 hetes időtartamú vizsgálatban elemezték. A napi egyszeri 5 mg linagliptinnel végzett kezelés szignifikánsan javította a HbA_{1c}-értéket (-0,69% változás a placebohoz képest) a kiinduláskor körülbelül 8%-os HbA_{1c}-vel rendelkező betegeknél. A linagliptin szignifikánsan javította az éhomi plazma glukóz értéket (fasting plasma glucose, FPG) és a 2-órás posztprandiális glukóz értéket (PPG)

a placebóval összehasonlítva. A hypoglikæmia incidenciája a linagliptinnel kezelt betegek között a placebóhoz hasonló volt.

A linagliptin-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát olyan betegeken is értékelték egy 18 hetes kettős-vak placebo-kontrollos vizsgálatban, akiknek a metformin-kezelés intolerancia miatt nem volt megfelelő vagy károsodott veseműködés következtében ellenjavallt volt. A linagliptin szignifikánsan javította a HbA_{1c}-értéket (-0,57% változás a placebóval összehasonlítva) az átlagos kiindulási 8,09%-os HbA_{1c}-értékről. A linagliptin szignifikánsan javította az éhomi plazma glukóz (FPG) szintet is a placebóhoz viszonyítva. A hypoglikæmia incidenciája a linagliptinnel kezelt betegek között a placebóhoz hasonló volt.

Linagliptin kiegészítő kezelés metformin-terápia mellé

A linagliptin hatásosságát és biztonságosságát metforminnal kombinációban egy kettős-vak, placebo-kontrollos, 24 hetes vizsgálatban értékelték. A linagliptin szignifikánsan javította a HbA_{1c}-értéket (-0,64% változás a placebóval összehasonlítva) az átlagos kiindulási 8%-os HbA_{1c}-értékről. A linagliptin szignifikánsan javította az éhomi plazma glukóz értéket (fasting plasma glucose, FPG) és a 2-órás posztprandiális glukóz értéket (PPG) a placebóval összehasonlítva. A hypoglikæmia incidenciája a linagliptinnel kezelt betegek között a placebóhoz hasonló volt.

Linagliptin kiegészítő kezelés metformin és szulfanilurea kombinációs kezelés mellé

Egy 24 hetes, placebo-kontrollos vizsgálatban értékelték az 5 mg linagliptin biztonságosságát és hatásosságát a placebóhoz képest olyan betegeknél, akiket metformin és szulfanilurea kombinációjával nem sikerült megfelelően kezelni. A linagliptin szignifikánsan javította a HbA_{1c}-értéket (-0,62% változás a placebóhoz képest) az átlagos kiindulási 8,14%-os HbA_{1c}-értékről. A linagliptin szignifikánsan javította az éhomi plazma glukóz (FPG) és a 2-órás posztprandiális glukóz (PPG) értékét a placebóval összehasonlítva.

Linagliptin kiegészítő kezelés metformin és empagliflozin kombinációs kezelés mellé

A metforminnal és empagliflozinnal (10 mg (n = 247) vagy 25 mg (n = 217)) nem megfelelően beállított betegeknél a 24 hetes kiegészítő 5 mg linagliptin-kezelés mellett a HbA_{1c}-szint-csökkenés korrigált középértéke a kiinduláshoz képest sorrendben -0,53% (ami szignifikáns különbség a hozzáadott placebóval szemben, ahol ez a csökkenés -0,32% (95%-os CI -0,52; -0,13), illetve -0,58% volt (ami szignifikáns különbség a hozzáadott placebóval szemben, ahol ez a csökkenés -0,47% (95% CI -0,66; -0,28) volt). A kiinduláskor HbA_{1c} ≥ 7,0% értékkel rendelkező, és 5 mg linagliptinnel kezelt betegek statisztikailag jelentősen nagyobb hányada érte el a <7%-os HbA_{1c} célértéket, mint a placebo csoport betegei.

Linagliptin kiegészítő kezelés inzulin-terápia mellé

Az 5 mg linagliptin és inzulin hatásosságát és biztonságosságát önmagában vagy metforminnal és/vagy pioglitazonnal kombinációban alkalmazva egy 24-hetes időtartamú, kettős vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat eredményei alapján határozták meg. A linagliptin jelentősen javította a HbA_{1c}-értéket (- 0,65%-os változás a placebóhoz képest) az átlagos kiindulási 8,3%-os HbA_{1c}-értékről. A linagliptin ugyancsak jelentősen javította az éhomi plazma glukóz (FPG) értékét, és a betegek nagyobb hányada érte el a 7,0% alatti HbA_{1c} célértéket, mint a placebo esetén. Mindez állandó inzulin adagok (40,1 NE) mellett alakult ki. A testsúly nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A plazmalipidekre gyakorolt hatás elhanyagolható mértékűnek bizonyult. A hypoglykæmia incidenciája a linagliptinnel kezelt betegek esetében hasonló volt a placebóval kezeltekéhez (22,2%-os a linagliptin- és 21,2%-os a placebo-csoportban).

A linagliptinre vonatkozó 24 hónapos adatok, metformin kiegészítéseként, a glimepiriddel összehasonlítva

Egy vizsgálatban, melyben 5 mg linagliptin vagy (átlagosan 3 mg) glimepirid hozzáadásának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták olyan betegeknél, ahol a metformin önmagában nem biztosított megfelelő glikémiás kontrollt, a linagliptin-csoportban a HbA_{1c} átlagos csökkenése -0,16% volt (az átlagos kiindulási HbA_{1c} 7,69%), a glimepirid-csoportban pedig -0,36% (átlagos kiindulási HbA_{1c} 7,69%), az átlagos kezelési különbség így 0,20% (97,5%-os konfidencia intervallum: 0,09, 0,299). A hypoglykæmia incidenciája a linagliptin-csoportban (7,5%) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a glimepirid-csoportban (36,1%). A linagliptinnel kezelt betegek átlagos testsúlya a kiinduláshoz

képezt szignifikánsan csökkent, míg a glimepiridet kapó betegek testsúlya szignifikánsan nőtt (-1,39 vs. +1,29 kg).

A linagliptin kiegészítő kezelésként súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára; a 12 hetes placebo-kontrollos adatok (stabil viszonyítási alap) és a vizsgálat 40 hetes placebo-kontrollos kiterjesztése (korrigálható viszonyítási alap)

A linagliptin hatásosságát és biztonságosságát a placebóval szemben súlyos vesekárosodásban szenvedő 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél egy 12 hétig tartó kettős-vak vizsgálatban értékelték, melynek során a vizsgálat kezdetekor alkalmazott antidiabetikus kezelésen nem változtattak. A legtöbb beteg (80,5%) a vizsgálat során inzulint kapott monoterápiaként vagy más orális antidiabetikumokkal, például szulfanilureákkal, gliniddel vagy pioglitazonnal kombinálva. Ezután a 40 hétig tartó utánkövetéses időszakban megengedett volt az alap antidiabetikus kezelés dózis-módosítása.

A linagliptin szignifikánsan javította a kezdeti átlag 8,2%-os HbA_{1c}-értéket (12 hét után a placebóhoz képest -0,59%). Ötvenkét hét után a placebóhoz képest a HbA_{1c} esetében megfigyelt különbség -0,72% volt.

A testsúly nem különbözött szignifikánsan a csoportok között. A linagliptinnel kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal figyeltek meg hypoglikaemiát, mivel a tünetmentes hypoglikaemiás események gyakorisága nőtt. A súlyos hypoglikaemiás események tekintetében a csoportok között nem volt különbség.

Linagliptin kiegészítő kezelés 2-es típusú diabetesben szenvedő idős (70 év feletti) betegeknél
A linagliptin hatásosságát és biztonságosságát 2-es típusú diabetesben szenvedő, idős (70 évesnél idősebb) betegekre vonatkozóan egy 24-hetes időtartamú, kettős-vak vizsgálat eredményei alapján határozták meg. A betegek metformint és/vagy szulfanilureát és/vagy inzulint kaptak háttérkezelésként. A háttérkezelésként adott antidiabetikumok dózisait állandó szinten kellett tartani az első 12 héten, és dózismódosításra csak annak letelte után kerülhetett sor. A linagliptin jelentősen javította a HbA_{1c}-értéket (- 0,64%-os változás a placebóhoz képest, 24 hét után) az átlagos kiindulási 7,8% HbA_{1c}-értékről. A linagliptin ugyancsak jelentősen javította az éhomi plazma glükóz (FPG) értékét a placebóhoz viszonyítva. A testsúly nem különbözött jelentősen a két csoportban.

Cardiovascularis (CV) kockázat

Egy frissített prospektív, előre meghatározott metaanalízisben 19 (18 hét-24 hónap hosszúságú) klinikai vizsgálatból 9459, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegnél elemezték a függetlenül meghatározott cardiovascularis eseményeket, és azt találták, hogy a linagliptin-kezelés nem járt a cardiovascularis kockázat emelkedésével. A primer végpont (a cardiovascularis halálozás, a nem fatális myocardialis infarctus, a nem fatális stroke vagy instabil angina miatti kórházi felvétel előfordulása vagy az első megjelenésig eltelt idő) incidenciája a linagliptin esetében nem volt szignifikánsan alacsonyabb a kombinált aktív és placebo komparátorokhoz képest [relatív hazard 0.78 (95%-os konfidencia intervallum: 0,55, 1,12)]. Összességében 60 primer esemény fordult elő a linagliptin-ágon, míg a komparátor-ágon 62. Mindezt nem bizonyította, hogy növekedne a cardiovascularis kockázat, de a klinikai vizsgálatokban az esetszám alacsony, így nem lehet biztos következtetést levonni. Mindazonáltal a cardiovascularis események hasonló előfordulást mutattak a linagliptin, és a placebo-csoport esetén (1,03 % linagliptinnel vs. 1,35 % placebóval)

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a linagliptin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A linagliptin farmakokinetikáját alaposan feltérképezték egészséges egyéneken és 2-es típusú diabetesben szenvedőkön is. 5 mg-os dózis egészségeseknek és betegeknél történő per os adását követően a linagliptin gyorsan felszívódott, a plazma csúcskoncentráció (medián T_{max}) a beadást követően 1,5 órával alakult ki.

A linagliptin plazmakoncentrációja trifázisos módon csökken, a felezési idő hosszú (a linagliptin terminális felezési ideje több mint 100 óra), ez főként a linagliptin DPP-4-hez való telíthető, szoros kötődésével magyarázható, és nem járul hozzá a gyógyszer akkumulációjához. A linagliptin akkumulációjának effektív felezési ideje körülbelül 12 óra, ezt 5 mg linagliptin többszöri orális adásával határozták meg. Napi egyszer 5 mg linagliptin adását követően az egyensúlyi plazmakoncentráció a harmadik dózis után alakul ki. A linagliptin plazma AUC értéke körülbelül 33%-kal magasabb az 5 mg-os dózis adását követően egyensúlyi állapotban, mint az első dózis után. A linagliptin AUC értékének egyéni belüli és egyének közötti variációs koefficiense nagyon kicsi (12,6% illetve 28,5%). A linagliptin DPP-4-hez való koncentráció-függő kötődése miatt a linagliptin farmakokinetikája a teljes expozíció tekintetében nem lineáris; valójában a linagliptin teljes plazma AUC értéke a dózissal arányosnál kisebb mértékben nő, míg a nem kötött AUC hozzávetőleg a dózissal arányosan növekszik. A linagliptin farmakokinetikája általában hasonló volt egészséges személyeknél és 2-es típusú diabetesben szenvedőknél.

Felszívódás

A linagliptin abszolút biohasznosulása körülbelül 30%. Magas zsírtartalmú étel együttdása a linagliptinnel 2 órával megnyújtja a C_{max} kialakulásához szükséges időt, és a C_{max} -ot 15%-kal csökkenti, de az AUC_{0-72h}-ra kifejtett hatást nem figyeltek meg. Klinikailag releváns C_{max} és T_{max} változásra nem kell számítani, ezért a linagliptin bevehető étkezés közben és étkezéstől függetlenül is.

Eloszlás

A szöveti kötődés eredményeképpen az átlagos látszólagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban egy dózis intravénás 5 mg linagliptin adását követően egészséges egyéneknél körülbelül 1110 liter, ami arra utal, hogy a linagliptin nagymértékben megoszlik a szövetekben. A linagliptin plazmafehérje-kötődése koncentráció-függő, ami az 1 nmol/l-nél észlelt 99%-ról ≥ 30 nmol/l esetén 75-89%-ra csökken, ami arra utal, hogy a DPP-4 kötődés telíthető a linagliptin növekvő koncentrációi esetén. Magas koncentrációk esetén, ahol a DPP-4 teljesen telített, a linagliptin 70-80%-a kötődik a DPP-4-en kívüli plazmafehérjékhez, így 20-30% található szabadon a plazmában.

Biotranszformáció

10 mg [¹⁴C] linagliptin per os adását követően a radioaktivitás körülbelül 5%-a választódik ki a vizelettel. A metabolizmus alárendelt szerepet játszik a linagliptin eliminációjában. Egyensúlyi állapotban a linagliptin relatív expozíciójának 13,3%-áért felelős fő metabolit farmakológiailag inaktívnak bizonyult, és így nem járul hozzá a linagliptin plazma DPP-4 inhibitoros aktivitásához.

Elimináció

Per os [¹⁴C] linagliptin adását követően egészséges egyéneknek a beadott radioaktivitás körülbelül 85%-a ürült a széklettel (80%) vagy a vizelettel (5%) az adagolást követő 4 napon belül. A renális clearance egyensúlyi állapotban körülbelül 70 ml/perc.

Speciális betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy többszörös dózisu, nyílt vizsgálatot végeztek a linagliptin (5 mg-os dózis) farmakokinetikájának vizsgálatára különböző mértékű krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeken normális egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva. A vizsgálatba bevontak a kreatinin clearance alapján enyhe (50-80 ml/perc), középsúlyos (30-50 ml/perc) és súlyos (<30 ml/perc), veseelégtelenségben szenvedő, valamint hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket is. Ezen kívül 2-es típusú diabetes mellitusban és súlyos veseelégtelenségben (<30 ml/perc) szenvedő betegeket hasonlítottak össze normál vesefunkciójú 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekkel. A kreatinin clearance-et 24 órás vizelet kreatinin clearance vizsgálattal mérték, vagy a Cockcroft-Gault képlet alapján becsülték a szérum kreatinin értékéből: $CrCl = (140 - \text{életkor}) \times \text{testsúly} / 72 \times \text{szérum kreatinin}$ [x 0,85 nőknél], ahol az életkor években, a testsúly kg-ban, a szérum kreatinin pedig mg/dl-ben értendő. Egyensúlyi állapotban a linagliptin expozíció az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt az egészséges vizsgálati személyekéhez. Középsúlyos veseelégtelenségben az expozíció mérsékelten, körülbelül 1,7-szeresére nőtt a kontrollal összehasonlítva. Az expozíció a 2-es típusú diabetesben és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknél 1,4-szerese volt a 2-es típusú

diabetesek normál vesefunkciójú betegekének. A linagliptin AUC-jére vonatkozó, egyensúlyi állapotú előrejelzések szerint a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek expozíciója hasonló a közepes vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedőkhöz. Ráadásul a linagliptin várhatóan nem eliminálódik a terápia szempontjából szignifikáns mértékben hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel. Ezért a linagliptin dózisának módosítása semmilyen mértékű vesekárosodás esetén nem szükséges.

Májkárosodás

(Child-Pugh szerinti) enyhe, közepes és súlyos májelégtelenségben szenvedő nem diabetesek betegeknél a linagliptin átlagos AUC és C_{max} értéke hasonló volt az egészséges illetett kontrollszemélyekéhez több adag 5 mg-os linagliptin-dózis adását követően. Enyhe, közepes vagy súlyos májkárosodásban szenvedő diabetesek betegeknél a linagliptin dózisának módosítása nem szükséges.

Testtömeg index (BMI)

A dózis módosítása a BMI alapján nem szükséges. A BMI-nek nincs lényeges hatása a linagliptin farmakokinetikájára az I-es és II-es fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján. A forgalomba hozatal engedélyezését megelőző klinikai vizsgálatokat 40 kg/m²-nek megfelelő BMI-ig végezték.

Nem

A dózis módosítása a nem alapján nem szükséges. A nemnek nincs lényeges hatása a linagliptin farmakokinetikájára az I-es és II-es fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján.

Idősek

A dózis módosítása 80 éves életkorig nem szükséges, mivel az életkornak nem volt lényeges hatása a linagliptin farmakokinetikájára az I-es és II-es fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján. Idős vizsgálati személyeknél (65-80 évesek korcsoportjában, a legidősebb beteg 78 éves volt) a linagliptin plazmakoncentrációi hasonlóak voltak a fiatalabb vizsgálati személyekéhez.

Gyermekek

Egy II. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban $\geq 10 - < 18$ éves, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél tanulmányozták a 1 mg és 5 mg linagliptin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok konzisztensek voltak a felnőtt vizsgálati résztvevőknél megfigyelttel. Az 5 mg linagliptin jobbnak bizonyult az 1 mg-os hatáserősségnél a minimális DPP-4-gátlás tekintetében (72%, ill. 32%, $p=0,0050$), valamint számszerűen nagyobb mértékben csökkentette a HbA_{1c} korrigált átlagos változásának értékét a kiindulási értékhez képest (-0,63%, ill. -0,48%, nem szignifikáns). Az adatkészlet korlátozottsága miatt az eredményeket elővigyázatosan kell értelmezni.

Rassz

A dózis módosítása a rassz alapján nem szükséges. Az etnikai származásnak nem volt nyilvánvaló hatása a linagliptin plazmakoncentrációira a rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok összetett elemzése alapján, amelyek európai, hispan, afrikai és ázsiai származású betegeken készültek. Ezenkívül a linagliptin farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak a japán, kínai és kaukázusi egészséges önkénteseken végzett I-es fázisú vizsgálatokban találthoz.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egerekre és patkányokra a terápiás dózis 300-szorosánál nagyobb linagliptin-adagokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a toxicitás fő célszervei a máj, a vesék és a gastrointestinalis szakasz voltak.

A humán expozíció több mint 1500-szorosa esetén patkányokon a reproduktív szervekre, a pajzsmirigyre és a nyirokszervekre kifejtett hatásokat észlelték. Erős pszeudo-allergiás reakciókat figyeltek meg kutyáknál közepes dózisok esetén, amelyek olyan másodlagos cardiovascularis változásokat okoztak, amelyeket kutyára specifikusnak tartanak. A toxicitás célszervei a máj, a vesék, a gyomor, a reproduktív szervek, a thymus, a lép és a nyirokcsomók voltak Cynomolpus majmokban a

humán expozíció több mint 450-szerese esetén. A humán expozíció több mint 100-szorosa esetén a gyomorirritáció volt a legjelentősebb eltérés ezeknél a majmokban.

A linagliptin és fő metabolitja nem mutatott genotoxikus potenciált.

2 éves, per os, patkányokon és egereken végzett karcinogenitási vizsgálatban karcinogenitásra utaló adatot nem találtak a patkányokon és a hím egereken. A kizárólag nőstény egereknél észlelt, a legmagasabb (a humán expozíciónál több mint 200-szor magasabb) dózisoknál szignifikánsan magasabb incidenciával jelentkező malignus lymphomát humán szempontból nem tekintik relevánsnak (magyarázat: nem a kezeléssel függ össze, hanem a nagymértékben változó incidenciájú háttéreseményekkel). Ezen vizsgálatok alapján nincs humán karcinogenitási vonatkozás.

A NOAEL (legnagyobb, káros hatással még nem járó dózis) a fertilitás, a korai embrionális fejlődés és a teratogenitás szempontjából patkányokban a humán expozíció több mint 900-szorosa. A NOAEL az anyai, embrionális, magzati és utódokat érintő toxicitás szempontjából a humán expozíció 49-szerese volt patkányokban. Nem figyeltek meg teratogén hatásokat nyulakban a humán expozíció 1000-szeresét meghaladó expozíció esetén sem. Nyulakban az embryofoetális toxicitás számított NOAEL értéke a humán expozíció 78-szorosa, az anyai toxicitás NOAEL értéke pedig a humán expozíció 2,1-szerese. Így a linagliptin a humán terápiás expozíció esetén valószínűleg nem befolyásolja a reprodukciót.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Mannit

Hidegen duzzadó kukoricakeményítő

Kukoricakeményítő

Kopovidon

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Talkum

Makrogol (6000)

Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egyadagos, perforált alu/alu buborékcsoomagolás kartondobozban, mely 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 és 120 × 1 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011 augusztus 24.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. március 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓJA

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ KARTON

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trajenta 5 mg filmdoboz
linagliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy tableta 5 mg linagliptint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 × 1 filmdoboz
14 × 1 filmdoboz
28 × 1 filmdoboz
30 × 1 filmdoboz
56 × 1 filmdoboz
60 × 1 filmdoboz
84 × 1 filmdoboz
90 × 1 filmdoboz
98 × 1 filmdoboz
100 × 1 filmdoboz
120 × 1 filmdoboz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Trajenta 5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Trajenta 5 mg tableta
linagliptin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Trajenta 5 mg filmtabletta linagliptin

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Trajenta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trajenta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Trajenta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trajenta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Trajenta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Trajenta hatóanyagként linagliptint, a magas vércukorszint kezelésére szolgáló, szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő (antidiabetikus) gyógyszerek csoportjába tartozó vegyületet tartalmaz. Ezek a vegyületek segítik a vér cukorszintjének csökkentését a szervezetben.

A Trajenta a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére használható felnőtteknél, ha a betegség nem kezelhető megfelelően egy szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel (metformin vagy szulfanilurea), diétával és testmozgással. A Trajenta együtt alkalmazható más vércukorszint-csökkentőkkel pl. metforminnal, szulfanilureákkal (pl. glimepiriddel, glipiziddel), empagliflozinnal vagy inzulinnal.

Fontos, hogy betartsa a diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsokat, amelyeket orvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől kapott.

2. Tudnivalók a Trajenta szedése előtt

Ne szedje a Trajenta-t

- ha allergiás a linagliptinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Trajenta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha Ön 1-es típusú cukorbetegségben (a szervezete nem termel inzulint) vagy diabéteszes ketoacidózisban (a cukorbetegség szövődménye, amely magas vércukorszinttel, gyors fogyással, hányingerrel vagy hányással jár) szenved. A Trajenta ezen állapotok kezelésére nem alkalmazható.
- ha Ön szulfanilurea típusú vércukorszint-csökkentő gyógyszert (pl. glimepirid, glipizid) szed. Orvosának esetleg csökkentenie kell a szulfanilurea adagját, ha azt a Trajenta-val együtt szedi, nehogy túlzottan lecsökkenjen a vércukorszintje.
- ha Ön allergiás bármely más, a vércukorszintet csökkentő gyógyszerre.
- korábbi vagy jelenleg fennálló hasnyálmirigy-betegség esetén.

Ha akut hasnyálmirigy-gyulladás tüneteit észleli, mint a tartósan fennálló, erős gyomorfájdalom (hasi fájdalom), keresse fel kezelőorvosát.

Ha a bőr felhólyagosodását észleli, ez a bullózus pemfigoid nevű betegség jele lehet. Kezelőorvosa arra kérheti, hogy hagyja abba a Trajenta szedését.

A cukorbetegség miatti bőrelváltozások a cukorbetegség gyakori szövődményei. Kövesse a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által a bőr- és lábápolásra adott tanácsokat.

Gyermekek és serdülők

A Trajenta alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt.

Idősek

80 év feletti betegek esetében a tapasztalatok korlátozottak. Ezért az ilyen betegek kezelése esetén elővigyázatosság szükséges.

Egyéb gyógyszerek és a Trajenta

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen a következő hatóanyag tartalmú gyógyszerek szedése esetén kell szólnia orvosának:

- Karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin. Ezeket görcsroham vagy krónikus fájdalom kezelésére alkalmazzák.
- Rifampicin. Ez egy antibiotikum, amit olyan fertőzések kezelésére alkalmaznak, mint a tuberkulózis.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nem ismert, hogy a Trajenta károsítja-e a meg nem született magzatot. Ezért a Trajenta szedését ajánlott kerülni a terhesség alatt.

Nem ismert, hogy a Trajenta átjut-e az emberi anyatejbe. A Trajenta alkalmazása előtt kezelőorvosának el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Trajenta nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ha a Trajenta-t a szulfanilureák csoportjába tartozó gyógyszerrel és/vagy inzulinnal alkalmazzák együtt, túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát) okozhat, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, gépek kezeléséhez, vagy nem szilárd talajon való munkavégzéshez szükséges képességeket. Azonban a hipoglikémia (alacsony vércukorszint) kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében javasolt lehet a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése, különösen akkor, ha a Trajenta-t szulfonilureákkal és/vagy inzulinnal együtt alkalmazzák.

3. Hogyan kell szedni a Trajenta-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy 5 mg-os tablettá naponta egyszer.

A Trajenta bevehető étkezés közben, vagy étkezéstől függetlenül is.

Kezelőorvosa rendelheti a Trajenta-t más szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel együtt is. Minden gyógyszerét pontosan az orvos utasítása szerint szedje a legjobb eredmény elérése érdekében!

Ha az előírtnál több Trajenta-t vett be

Ha az előírtnál több Trajenta-t vett be, azonnal forduljon orvosához!

Ha elfelejtette bevenni a Trajenta-t

- Ha elfelejtette bevenni a Trajenta-t, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már közel van a következő adag bevételének ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Soha ne vegyen be két adagot ugyanazon a napon!

Ha idő előtt abbahagyja a Trajenta szedését

Ne hagyja abba a Trajenta szedését az orvossal történő megbeszélés nélkül. Ha abbahagyja a Trajenta szedését, vércukorszintje megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány tünet azonnali orvosi ellátást igényel

Abba kell hagynia a Trajenta szedését és azonnal orvoshoz kell fordulnia, ha az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) következő tüneteinek bármelyikét észleli: remegés, izzadás, szorongás, homályos látás, ajakbizsergés, sápadtság, hangulatváltozás vagy zavartság. A hipoglikémia ismert mellékhatás (gyakorisága: nagyon gyakori, 10-ből több mint 1 beteget érinthet), amennyiben a Trajenta-t metforminnal és egy szulfanilureával egyidejűleg alkalmazzák.

Egyes betegek allergiás reakciót észleltek (túlérzékenység; a Trajenta önmagában történő szedése esetén gyakorisága nem gyakori, legfeljebb 100-ból 1 beteget érinthet), ami súlyos is lehet, többek között sípoló légzés és légszomj (hörgői hiperreaktivitás, gyakorisága a Trajenta önmagában történő szedése esetén nem ismert, gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Néhány betegnél előfordult kiütés (nem gyakori), csalánkiütés (urtikária; gyakorisága ritka, legfeljebb 1000-ból 1 beteget érinthet) és az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzadása (angioödéma), ami légzési, vagy nyelési nehézséget okozhat (angioödéma, gyakorisága: ritka). Hagyja abba a Trajenta szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az előbb említett kórkép bármelyik tünetét észleli. Kezelőorvosa allergiás tünetei kezelésére gyógyszert írhat fel Önnek, illetve másik gyógyszert rendelhet cukorbetegsége kezelésére.

Néhány betegnél előfordult hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz; gyakorisága a Trajenta önmagában történő szedése esetén nem ismert).

HAGYJA ABBA a Trajenta szedését és azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét vette észre:

- erős és tartósan fennálló hasi (gyomortájéki) fájdalom, ami kisugározhat a hátba, együtt járhat hányingerrel és hányással, mivel ez a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jele lehet.

Egyes betegek a következő mellékhatásokat észlelték az önmagában adott Trajenta szedése alatt:

- Gyakori: a lipáz szintjének emelkedése a vérben.
- Nem gyakori: orr- vagy torokgyulladás (nazofaringitisz; ennek jele lehet nátha vagy torokfájás), köhögés, allergiás reakció (túlérzékenység).
- Ritka: az amiláz szintjének emelkedése a vérben.

Egyes betegek a következő mellékhatásokat észlelték Trajenta és metformin szedése alatt:

- Gyakori: a lipáz szintjének emelkedése a vérben.

- Nem gyakori: orr- vagy torokgyulladás (nazofaringítisz, ennek jele lehet nátha vagy torokfájás), allergiás reakció (túlérzékenység), köhögés, az amidáz szintjének emelkedése a vérben.

Egyes betegek a következő mellékhatásokat észlelték Trajenta szedése és inzulin adása alatt:

- Gyakori: a lipáz szintjének emelkedése a vérben.
- Nem gyakori: orr- vagy torokgyulladás (nazofaringítisz), allergiás reakció (túlérzékenység), köhögés, hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatítisz), székrekedés.
- Nem ismert: az amidáz szintjének emelkedése a vérben.

Egyes betegek a következő mellékhatásokat észlelték Trajenta, metformin és egy szulfanilurea szedése alatt:

- Gyakori: a lipáz szintjének emelkedése a vérben.
- Nem gyakori: allergiás reakció (túlérzékenység), az amidáz szintjének emelkedése a vérben.
- Nem ismert: orr- vagy torokgyulladás (nazofaringítisz; ennek jele lehet nátha vagy torokfájás), köhögés.

Egyes betegek a következő mellékhatásokat észlelték Trajenta, metformin és az empagliflozin szedése alatt:

- Gyakori: a lipáz szintjének emelkedése a vérben.
- Nem gyakori: az amidáz szintjének emelkedése a vérben.
- Nem ismert: orr- vagy torokgyulladás (nazofaringítisz), allergiás reakció (túlérzékenység), köhögés.

A Trajenta egyéb mellékhatásai:

- Nem ismert: a bőr felhólyagosodása (bullózus pemfigoid).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Trajenta-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje a Trajenta-t, ha a csomagolás sérült, vagy felbontás jelei láthatók.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Trajenta?

- A készítmény hatóanyaga a linagliptin.
Egy filmtabletta (tabletta) 5 mg linagliptint tartalmaz.

- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: mannit, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kukoricakeményítő, kopovidon, magnézium-sztearát
Filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), talkum, makrogol (6000), vörös vas-oxid (E172)

Milyen a Trajenta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

- A Trajenta 5 mg tableta 8 mm átmérőjű, kerek, világos piros filmtabletta, az egyik oldalán mélynyomású "D5" felirat, a másikon a Boehringer Ingelheim cégjelzése látható.
- A Trajenta egyadagos, perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban kerül forgalomba. A kiszerelés 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 vagy 120 × 1 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.