

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Trajenta 5 mg filmhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver tafla inniheldur 5 mg linagliptin.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmhúðuð tafla (tafla).

Kringlótt, 8 mm í þvermál, ljósrauð filmhúðuð tafla með „D5“ ígreypu á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Trajenta er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum með sykursýki af tegund 2, sem viðbót við mataræði og hreyfingu til að bæta blóðsykurstjórnun sem:

- einlyfjameðferð
 - þegar metformin hentar ekki vegna óþols eða notkun þess er frábending vegna skertrar nýrnastarfsemi.
- samsett meðferð
 - ásamt öðrum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla sykursýki, þ.m.t. insúlín, þegar ekki hefur náðst nægileg stjórn á blóðsykri (sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 um fyrirbyggjandi gögn um mismunandi samsetningar).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur linagliptins er 5 mg einu sinni á sólarhring. Þegar linagliptini er bætt við metformin meðferð á að viðhalda skömmtum metformins og gefa linagliptin samhliða. Þegar linagliptin er notað ásamt súlfonýlúrealyfi eða með insúlíni má íhuga að gefa minni skammt af súlfonýlúrealyfi eða insúlíni til að minnka hættuna á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á að aðlaga skammta linagliptins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Rannsóknir á lyfjahvörfum benda til þess að ekki þurfi að aðlaga skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi en klínísk reynsla liggur ekki fyrir hjá þessum sjúklingum.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta með tilliti til aldurs.

Hins vegar er klínísk reynsla hjá sjúklingum > 80 ára takmörkuð og gæta skal varúðar við meðferð hjá þessum sjúklingahópi.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun linagliptins hjá börnum og unglingum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Töflurnar má taka með eða án fæðu hvenær dagsins sem er. Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því. Ekki á að taka tvo skammta sama daginn.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Linagliptin á ekki að nota hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 1 eða til meðferðar á ketónblóðsýringu af völdum sykursýki.

Blóðsykursfall

Tíðni blóðsykursfalls var sambærileg með linagliptini einu og sér og með lyfleysu.

Í klínískum rannsóknum þar sem linagliptin var hluti af samsettri meðferð með lyfjum sem ekki er þekkt að valdi blóðsykursfalli (metformin) var tíðni blóðsykursfalls sem greint var frá með linagliptini svipuð og tíðni hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Þegar linagliptini var bætt við súlfonýlúrealyf (með metformin sem grunnmeðferð) var tíðni blóðsykursfalls hærrí en með lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Þekkt er að súlfonýlúrealyf og insúlín valda blóðsykursfalli. Því skal gæta varúðar þegar linagliptin er notað ásamt súlfonýlúrealyfi og/eða insúlíni. Íhuga má að minnka skammt súlfonýlúrealyfs eða insúlíns (sjá kafla 4.2).

Bráð brisbólga

Notkun DPP-4 hemla hefur verið tengd við áhættu á að fá bráða brisbólgu. Við notkun linagliptins eftir markaðssetningu hafa borist aukaverkanatilkynningar um bráða brisbólgu. Fræða skal sjúklinga um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu. Ef grunur er um brisbólgu skal hætta meðferð með Trajenta; ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja meðferð með Trajenta að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Blöðrusóttarlíki

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið tilkynnt um blöðrusóttarlíki hjá sjúklingum sem taka linagliptin. Ef grunur er um blöðrusóttarlíki skal hætta meðferð með Trajenta.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mat á milliverkunum *in vitro*

Linagliptin er veikur samkeppnishemill og veikur til í meðallagi öflugur verkunarhemill CYP hliðstæðs ensíms CYP3A4, en hindrar ekki önnur CYP hliðstæð ensím. Það er ekki virkir CYP hliðstæðs ensíms. Linagliptin er hvarfefni P-glýkópróteins og hindrar flutning digoxíns fyrir tilstuðlan P-glýkópróteins í litlu magni. Samkvæmt þessum niðurstöðum og milliverkanarannsóknum *in vivo* er talið ólíklegt að linagliptin valdi milliverkunum við önnur P-gp hvarfefni.

Mat á milliverkunum *in vivo*

Áhrif annarra lyfja á linagliptin

Klínísk gögn sem greint er frá hér á eftir benda til þess að hætta á klínískt mikilvægum milliverkunum vegna lyfja sem gefin eru samhliða sé lítil.

Rífampicín: samhliða gjöf margra skammta af 5 mg linagliptini ásamt rífampicíni, sem er öflugur virkir P-glýkópróteins og CYP3A4, olli minnkun á AUC um 39,6% og á C_{max} um 43,8% fyrir linagliptin við jafnvægi og minnkaði DPP-4 hömlun við lágstyrk um 30%. Því er ekki vist að full verkun linagliptins náist við samhliða notkun öflugra P-gp virkja, sérstaklega ef um langtímanotkun er að ræða. Samhliða gjöf með öðrum öflugum virkjum P-glýkópróteins og CYP3A4, eins og karbamazepíni, fenóbarbítali og fenýtóini, hefur ekki verið rannsökuð.

Rítónavír: samhliða gjöf staks 5 mg skammts til inntöku af linagliptini og margra 200 mg skammta til inntöku af rítónavíri, sem er öflugur hemill P-glýkópróteins og CYP3A4, jók AUC u.þ.b. tvöfalt og C_{max} þrefalt fyrir linagliptin. Þéttni óbundins lyfs, sem er yfirleitt minni en 1% af meðferðarskammti linagliptins, jókst 4-5 falt eftir samhliða gjöf með rítónavíri. Eftirlíking af plasmabéttni linagliptins við jafnvægi með og án rítónavírs benti til þess að aukning í útsetningu muni ekki tengjast aukinni uppsöfnun. Þessar breytingar á lyfjahvörfum linagliptins voru ekki taldar vera klínískt mikilvægar. Þess vegna er ekki búist við klínískt mikilvægum milliverkunum við aðra P-glýkóprótein/CYP3A4 hemla.

Metformín: samhliða gjöf margra skammta metformíns 850 mg gefið þrisvar á sólarhring ásamt 10 mg linagliptins einu sinni á sólarhring breytti ekki lyfjahvörfum linagliptins hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum á klínískt mikilvægan hátt.

Súlfónýlúrealyf: lyfjahvörf við jafnvægi fyrir 5 mg linagliptin breyttust ekki við samhliða gjöf staks 1,75 mg skammts af glíbenklamíði (glýbúrið).

Áhrif linagliptins á önnur lyf

Í klínískum rannsóknum, eins og greint er frá hér á eftir, hafði linagliptin ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf metformíns, glýbúriðs, simvastatíns, warfaríns, digoxíns eða getnaðarvarnarlyfja til inntöku og sýndi merki *in vivo* um litla tilhneigingu til lyfjamilliverkana við hvarfefni CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glýkóprótein og lífræn katjóna flutningsprótein (OCT (organic cationic transporter)).

Metformín: samhliða gjöf margra daglegra skammta af 10 mg linagliptini ásamt 850 mg metformíni, sem er OCT hvarfefni, hafði ekki mikilvæg áhrif á lyfjahvörf metformíns hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Því er linagliptin ekki hemill flutnings fyrir tilstilli OCT.

Súlfónýlúrealyf: samhliða gjöf margra skammta af 5 mg linagliptini til inntöku og staks 1,75 mg skammts til inntöku af glíbenklamíði (glýbúrið) leiddi til minnkunar, sem ekki var klínískt mikilvæg, um 14% á bæði AUC og C_{max} fyrir glíbenklamíð. Vegna þess að glíbenklamíð umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2C9 styðja þessi gögn einnig þá niðurstöðu að linagliptin sé ekki hemill CYP2C9. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum við önnur súlfónýlúrealyf (t.d. glípízíð, tolbutamíð og glímepíríð) sem, eins og glíbenklamíð, hverfa fyrst og fremst brott fyrir tilstilli CYP2C9.

Digoxín: samhliða gjöf margra skammta af 5 mg linagliptini daglega ásamt mörgum skömmtum af 0,25 mg digoxíni hafði ekki áhrif á lyfjahvörf digoxíns hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Því er linagliptin ekki hemill flutnings fyrir tilstilli P-glýkópróteins *in vivo*.

Warfarín: margir skammtar af 5 mg linagliptini daglega breyttu ekki lyfjahvörfum S(-) eða R(+) warfaríns, sem er hvarfefni CYP2C9, gefið í stökum skammti.

Simvastatín: margir skammtar linagliptins daglega höfðu lágmarks áhrif á lyfjahvörf simvastatíns, sem er næmt hvarfefni CYP3A4, við jafnvægi hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Eftir gjöf umfram meðferðarskammta af 10 mg linagliptini ásamt 40 mg af simvastatíni daglega í 6 daga jókst AUC í plasma fyrir simvastatín um 34% og C_{max} í plasma um 10%.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku: samhliða gjöf með 5 mg linagliptini breytti ekki lyfjahvörfum levonorgestrels eða etínýlestradíols við jafnvægi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Notkun linagliptins hefur ekki verið rannsökuð hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun linagliptins á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum sýna að linagliptin/umbrotsefni skiljast út í móðurmjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir barn á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með linagliptini.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum linagliptins á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Linagliptin hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hins vegar á að vara sjúklinga við hættnu á blóðsykursfalli, sérstaklega þegar lyfið er notað samhliða súlfonýlúrealyfi og/eða insúlíni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í heildargreiningunni á samanburðarrannsóknunum með lyfleysu var heildartíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfleysu svipuð og fyrir linagliptin 5 mg (63,4% samanborið við 59,1%).

Tíðni meðferðarloka vegna aukaverkana reyndist hærri hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu samanborið við linagliptin 5 mg (4,3% samanborið við 3,4%).

Algengasta aukaverkunin var „blóðsykursfall“ sem sást í þriggja lyfja samsetningunni, linagliptin ásamt metformini ásamt súlfonýlúrealyfi, 14,8% samanborið við 7,6% með lyfleysu.

Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu fundu 4,9% sjúklinga fyrir „blóðsykursfalli“ sem aukaverkun vegna linagliptins. Hjá 4,0% var það vægt og hjá 0,9% í meðallagi alvarlegt og hjá 0,1% var það skilgreint alvarlegt. Greint var oftast frá brisbólgu hjá sjúklingum sem var slembiraðað á linagliptin (7 tilvik hjá 6.580 sjúklingum sem fengu linagliptin borið saman við 2 tilvik hjá 4.383 sjúklingum sem fengu lyfleysu).

Tafla yfir aukaverkanir

Vegna áhrifa grunnmeðferðar á aukaverkanir (t.d. blóðsykursfall) voru aukaverkanir greindar og sýndar miðað við viðeigandi meðferðaráætlun (einlyfjameðferð, viðbót við metformin, viðbót við metformin ásamt súlfonýlúrealyfi, og viðbót við insúlín).

Samanburðarrannsóknir með lyfleysu fólu í sér rannsóknir þar sem linagliptin var gefið sem

- einlyfjameðferð í stuttan tíma í allt að 4 vikur
- einlyfjameðferð sem stóð yfir í ≥ 12 vikur
- viðbót við metformin
- viðbót við metformin + súlfonýlúrealyf
- viðbót við metformin og empagliflozin
- viðbót við insúlín, með eða án metformins

Aukaverkanir skilgreindar eftir líffæraflokki og samkvæmt MedDRA skilgreiningu, sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu 5 mg linagliptin í tvíblindum rannsóknum sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð, eru sýndar eftir meðferðaráætlunum í töflunni hér á eftir (sjá töflu 1).

Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt rauntíðni. Tíðniflokkar eru skilgreindir sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1 Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum sem fengu linagliptin 5 mg daglega sem einlyfjameðferð eða sem viðbótarmeðferð (tíðni áætluð út frá heildargreiningu á samanburðarrannsóknnum með lyfleysu) í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

	Aukaverkanir eftir meðferðaráætlunum				
Líffæraflokkur Aukaverkun	Linagliptin einlyfjameðferð	Linagliptin + Metformin	Linagliptin + Metformin + Súlfonylúrealyf	Linagliptin + Insúlín	Linagliptin + Metformin + Empagliflozin
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra					
<i>Nefkoksbólga</i>	sjaldgæfar	sjaldgæfar	tíðni ekki þekkt	sjaldgæfar	tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi					
<i>Ofnæmi (t.d. berkjuofvirkni)</i>	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	tíðni ekki þekkt
Efnaskipti og næring					
<i>Blóðsykursfall</i>			mjög algengar		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti					
<i>Hósti</i>	sjaldgæfar	sjaldgæfar	tíðni ekki þekkt	sjaldgæfar	tíðni ekki þekkt
Meltingarfæri					
<i>Brisbólga</i>	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	tíðni ekki þekkt	sjaldgæfar	tíðni ekki þekkt
<i>Hægðatregða</i>				sjaldgæfar	
Húð og undirhúð					
<i>Ofnæmis- bjúgur*</i>	mjög sjaldgæfar				
<i>Ofsakláði*</i>	mjög sjaldgæfar				
<i>Útbrot*</i>	sjaldgæfar				
<i>Blöðrusóttar- líki*</i>	tíðni ekki þekkt				
Rannsókn- niðurstöður					
<i>Hækkun amýlasa</i>	mjög sjaldgæfar	sjaldgæfar	sjaldgæfar	tíðni ekki þekkt	sjaldgæfar
<i>Hækkaður lípasi**</i>	algengar	algengar	algengar	algengar	algengar

*Byggt á reynslu eftir markaðssetningu

** Byggt á hækkun lípasa >3x eðlileg efri mörk sem kom fram í klínískum rannsóknum

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Í klínískum samanburðarrannsóknum á heilbrigðum sjálfboðaliðum þoldust stakir skammtar af allt að 600 mg af linagliptini (jafngildir 120 földum ráðlögðum skammti) almennt vel. Engin reynsla er af skömmum stærri en 600 mg hjá mönnum.

Meðferð

Komi til ofskömmunar er skynsamlegt að beita venjulegri stuðningsmeðferð t.d. fjarlægja lyf sem ekki hefur frásogast úr meltingarvegi, viðhafa klínískt eftirlit og grípa til klínískra aðgerða ef þörf krefur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, dípeptidýl peptidasa 4 (DPP-4)) hemlar, ATC-flokkur: A10BH05.

Verkunarháttur

Linagliptin er hemill ensímsins DPP-4 (dípeptidýl peptidasi 4, EC 3.4.14.5) sem er ensím sem á þátt í að gera incretin hormónin GLP-1 (glucagon-like peptide-1) og GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) óvirk. Þessi hormón eru brotin hratt niður af ensíminu DPP-4. Bæði incretin hormónin taka þátt í lífeðlisfræðilegri stjórnun glúkósajafnvægis. Incretin hormónum er seytt við lág grunnildi allan daginn og gildin hækka strax eftir neyslu fæðu. GLP-1 og GIP auka myndun insúlíns og seytingu frá betafrumum í brisi þegar til staðar eru eðlileg og hækkuð gildi glúkósa í blóði. Jafnframt minnkar GLP-1 einnig seytingu glúkagons frá alfafrumum í brisi, sem veldur minnkun á losun glúkósa úr lifur. Linagliptin hefur mikla en afturkræfa bindisækni í DPP-4 sem leiðir þannig til viðvarandi hækkunar og lengingar á virkum gildum incretin hormónanna. Linagliptin eykur, háð glúkósa, seytingu insúlíns og minnkar seytingu glúkagons sem veldur heildarbreytingu til batnaðar á glúkósajafnvægi. Linagliptin binst valbundið við DPP-4 og sýnir > 10.000 falt valvísi samanborið við DPP-8 eða DPP-9 virkni *in vitro*.

Klínísk verkun og öryggi

Verkun og öryggi var metið í 8 III. stigs slembuðum samanburðarrannsóknum sem tóku til 5.239 sjúklinga með sykursýki af tegund 2, þar af fengu 3.319 meðferð með linagliptini. Í þessum rannsóknum voru 929 sjúklingar 65 ára og eldri sem fengu linagliptin. Í þeim voru einnig 1.238 sjúklingar með væga skerðingu á nýrnastarfsemi og 143 sjúklingar með í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi sem fengu linagliptin. Linagliptin einu sinni á sólarhring leiddi til klínískt marktækt betri stjórnunar á blóðsykri án klínískt mikilvægra breytinga á líkamsþyngd. Minnkunin á glýkósýleruðu hemóglóbíni A1c (HbA1c) var svipuð hjá mismunandi undirhópum þ. á m. kyni, aldri, skerðingu á nýrnastarfsemi og líkamsþyngdarstuðli (BMI). Hærra HbA1c við grunnlínu tengdist meiri lækkun á HbA1c. Marktækur munur á minnkun HbA1c var á milli asískra sjúklinga (0,8%) og hvíttra sjúklinga (0,5%) í rannsóknunum í heild.

Linagliptin sem einlyfjameðferð hjá sjúklingum þar sem notkun metformins á ekki við

Verkun og öryggi linagliptin einlyfjameðferðar var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 24 vikur. Meðferð með 5 mg linagliptini einu sinni á sólarhring gaf marktæka breytingu til batnaðar á HbA1c (-0,69% breyting borið saman við lyfleysu) hjá sjúklingum með HbA1c við grunnlínu u.þ.b. 8%. Linagliptin sýndi einnig marktæka breytingu til batnaðar á fastandi glúkósa í plasma (FPG) og glúkósa 2 klst. eftir máltíð (PPG) borið saman við lyfleysu. Tíðni blóðsykursfalls hjá sjúklingum á meðferð með linagliptini var svipuð og með lyfleysu.

Verkun og öryggi linagliptin einlyfjameðferðar var einnig metið, hjá sjúklingum þar sem meðferð með metformini átti ekki við vegna óþols eða mátti ekki nota vegna skertrar nýrnastarfsemi, í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 18 vikur. Linagliptin leiddi til marktækrar

breytingar til batnaðar á HbA1c (-0,57% breyting borið saman við lyfleysu) frá meðalgrunnildi HbA1c sem var 8,09%. Linagliptin sýndi einnig marktæka breytingu til batnaðar á fastandi glúkósa í plasma (FPG) borið saman við lyfleysu. Tíðni blóðsykursfalls hjá sjúklingum á meðferð með linagliptini var svipuð og með lyfleysu.

Linagliptin sem viðbót við metforminmeðferð

Verkun og öryggi linagliptins í samsettri meðferð með metformini var metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 24 vikur. Linagliptin leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á HbA1c (-0,64% breyting borið saman við lyfleysu) frá meðalgrunnildi HbA1c sem var 8%. Linagliptin sýndi einnig marktæka breytingu til batnaðar á fastandi glúkósa í plasma (FPG) og glúkósa 2 klst. eftir máltíð (PPG) borið saman við lyfleysu. Tíðni blóðsykursfalls hjá sjúklingum á meðferð með linagliptini var svipuð og með lyfleysu.

Linagliptin sem viðbót við samsetta meðferð með metformini og súlfonýlúrealyfi

Samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 24 vikur var gerð til að meta verkun og öryggi linagliptins 5 mg borið saman við lyfleysu hjá sjúklingum sem ekki eru á fullnægjandi meðferð með metformini og súlfonýlúrealyfi. Linagliptin leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á HbA1c (-0,62% breyting borið saman við lyfleysu) frá meðalgrunnildi HbA1c sem var 8,14%. Linagliptin áorkaði einnig marktækri breytingu til batnaðar á fastandi glúkósa í plasma (FPG) og glúkósa 2 klst. eftir máltíð (PPG) borið saman við lyfleysu.

Linagliptin sem viðbót við samsetta meðferð með metformini og empagliflozini

Hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á blóðsykri með metformini og empagliflozini (10 mg (n=247) eða 25 mg (n=217)) gaf 24 vikna meðferð með linagliptini 5 mg sem viðbót við meðferð aðlagaða meðallækkun á HbA1c frá grunnildi um -0,53% (marktækur munur miðað við lyfleysu sem viðbót við meðferð -0,32% (95% CI -0,52, -0,13) og -0,58% (marktækur munur miðað við lyfleysu sem viðbót við meðferð -0,47% (95% CI -0,66; -0,28)), talið í sömu röð. Tölfræðilega marktækt stærra hlutfall sjúklinga sem voru með grunnildi HbA1c $\geq 7,0\%$ og fengu linagliptin 5 mg náðu markmiðinu HbA1c upp á $<7\%$ samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Linagliptin sem viðbót við insúlínmeðferð

Verkun og öryggi 5 mg af linagliptini, til viðbótar insúlíni einu sér eða ásamt metformini og/eða pióglitazóni hefur verið metið í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 24 vikur. Linagliptin leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á HbA1c (-0,65% breyting borið saman við lyfleysu) frá meðalgrunnildi HbA1c sem var 8,3%. Linagliptin leiddi einnig til marktækrar breytingar til batnaðar á fastandi glúkósa í plasma (FPG) og til þess að stærra hlutfall sjúklinga náði markgildi HbA1c $<7,0\%$, samanborið við lyfleysu. Þetta náðist með stöðugum insúlínkammti (40,1 a.e.). Ekki var marktækur munur á líkamsþyngd hópanna. Áhrif á fitu í plasma voru óveruleg. Tíðni blóðsykursfalls hjá sjúklingum sem fengu meðferð með linagliptini var svipuð og hjá þeim sem fengu lyfleysu (22,2% linagliptin; 21,2% lyfleysa).

Niðurstöður eftir 24 mánuði varðandi linagliptin sem viðbót við metformin borið saman við glímepríði
Í rannsókn, sem bar saman verkun og öryggi viðbótarmeðferðar með linagliptini 5 mg eða glímepríði (meðalskammtur 3 mg) hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun á blóðsykri á einlyfjameðferð með metformini, var meðallækkun HbA1c -0,16% með linagliptini (meðalgrunnildi HbA1c 7,69%) og -0,36% með glímepríði (meðalgrunnildi HbA1c 7,69%) með 0,20% meðalmeðferðarmismun (97,5% öryggisbil: 0,09, 0,299). Tíðni blóðsykursfalls hjá hópnum sem fékk linagliptin (7,5%) var marktækt lægri en hjá hópnum sem fékk glímepríð (36,1%). Sjúklingar á meðferð með linagliptini sýndu marktæka meðallækkun frá grunnlínu á líkamsþyngd borið saman við marktæka þyngdaraukningu hjá sjúklingum sem fengu glímepríð (-1,39 á móti +1,29 kg).

Linagliptin sem viðbótarmeðferð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, 12 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu (stöðug grunnmeðferð) og 40 vikna framhaldssamanburðarrannsókn með lyfleysu (grunnmeðferð sem var hægt að aðlaga).

Verkun og öryggi linagliptins var einnig metið hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með alvarlega skerta nýrnastarfsemi í tvíblindri rannsókn, með samanburði við lyfleysu, sem stóð yfir í 12 vikur og var grunnmeðferð á blóðsykri haldið stöðugri. Flestir sjúklingar (80,5%) fengu insúlín sem

grunnmeðferð eitt og sér eða í samsetningu með öðrum sykursýkislyfjum til inntöku eins og súlfonýlúrealyfi, glíníði og píóglítazóni. Frekari eftirfylgni var á 40 vikna meðferðartímabili og var þá leyfilegt að aðlaga skammta grunnmeðferðar við sykursýki.

Marktæk breyting til batnaðar á HbA1c kom fram við gjöf linagliptins (-0,59% breyting borið saman við lyfleysu eftir 12 vikur) frá meðalgrunnildi HbA1c, 8,2%. Munurinn sem sást á HbA1c í samanburði við lyfleysu var -0,72% eftir 52 vikur.

Ekki var marktækur munur á líkamsþyngd hópanna. Tíðni blóðsykursfalls hjá sjúklingum á meðferð með linagliptini var hærri en með lyfleysu vegna aukningar á tilvikum blóðsykurslækkunar án einkenna. Enginn munur sást milli hópa á alvarlegum tilvikum blóðsykursfalls.

Linagliptin sem viðbótarmeðferð hjá öldruðum (aldur \geq 70 ár) með sykursýki af tegund 2

Verkun og öryggi linagliptins hjá öldruðum (aldur \geq 70 ár) með sykursýki af tegund 2 var metið í tvíblindri rannsókn, sem stóð yfir í 24 vikur. Sjúklingarnir fengu metformin og/eða súlfonýlúrealyf og/eða insúlín sem bakgrunnsmeðferð. Skammtar bakgrunnssykursýkislyfja voru hafðir stöðugir fyrstu 12 vikurnar en eftir þann tíma mátti breyta skömmtum. Linagliptin leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á HbA1c (-0,64 % breyting eftir 24 vikur, samanborið við lyfleysu) frá meðalgrunnildi HbA1c sem var 7,8%. Linagliptin sýndi einnig marktæka breytingu til batnaðar á fastandi glúkósa í plasma (FPG), samanborið við lyfleysu. Ekki var marktækur munur á líkamsþyngd hópanna.

Áhætta fyrir hjarta- og æðakerfi

Linagliptin tengdist ekki aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum í framvirkri safngreiningu, sem gerð var á hjarta- og æðatilvikum, sem metin höfðu verið af óháðum aðila, úr 19 klínískum rannsóknnum (sem varað höfðu frá 18 vikum til 24 mánaða) sem tóku til 9.459 sjúklinga með sykursýki af tegund 2. Tíðni aðalendapunkts, sem fól í sér: tilvik eða tíma fram að fyrsta tilviki dauðsfalls vegna hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki er banvænt, heilaslag sem ekki er banvænt eða innlögn á sjúkrahús vegna óstöðugar hjartaangar, var lægri hjá hópnnum sem fékk linagliptin samanborið við samanlagt þá sem fengu virkt samanburðarlyf og lyfleysu en munurinn var ekki marktækur [áhættuhlutfall 0,78 (95% öryggisbil 0,55;1,12)]. Í heild voru 60 tilvik aðalendapunkts hjá þeim sem fengu linagliptin og 62 tilvik í samanburðahópnum. Fram að þessu hafa ekki komið fram sannanir fyrir aukinni hættu á hjarta- og æðasjúkdómum en fjöldi tilvika í klínískum rannsóknum útilokar að hægt sé að komast að ákveðinni niðurstöðu. Samt sem áður voru tilvik hjarta- og æðasjúkdóma svipuð hjá þeim sem fengu linagliptin og þeim sem fengu lyfleysu (1,03% hjá þeim sem fengu linagliptin samanborið við 1,35% hjá þeim sem fengu lyfleysu).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á linagliptini hjá einum eða fleiri undirhópum barna við sykursýki af tegund 2 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf linagliptins hafa verið rannsökuð ítarlega hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Eftir inntöku á 5 mg skammti hjá heilbrigðum einstaklingum eða sjúklingum frásogaðist linagliptin hratt og kom hámarksplasmabéttni (miðgildi T_{max}) fram 1,5 klst. eftir inntöku.

Plasmabéttni linagliptins minnkar í þremur stigum með löngum lokahelmingunartíma (lokahelmingunartími fyrir linagliptin er yfir 100 klst.), sem tengist aðallega mettaðri þéttri tengingu linagliptins við DPP-4 og stuðlar ekki að uppsöfnun á lyfinu. Virkur helmingunartími uppsöfnunar linagliptins, ákvarðaður eftir inntöku margra skammta af linagliptini, er u.þ.b. 12 klst. Við skömmtun með 5 mg linagliptini einu sinni á sólarhring næst jafnvægisþéttni í plasma á þriðja skammti. Plasma AUC fyrir linagliptin jókst um u.þ.b. 33% eftir 5 mg skammta við jafnvægi borið saman við fyrsta skammt. Breytileikastuðlar (coefficients of variation) innan einstaklings og milli einstaklinga fyrir AUC linagliptins voru lágir (12,6% og 28,5%, í sömu röð). Vegna þéttniháðrar bindingar linagliptins við DPP-4 eru lyfjahvörf linagliptins miðað við heildarútsetningu ekki línuleg; heildarplasma AUC

linagliptins hækkar minna en í hlutfalli við skammta á meðan AUC óbundið eykst í grófum dráttum í hlutfalli við skammta. Lyfjahvörf linagliptins voru almennt svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Frásog

Nýting linagliptins er u.þ.b. 30%. Samhliða neysla fituríkrar fæðu með linagliptini lengdi tímann að C_{max} um 2 klst. og lækkaði C_{max} um 15% en engin áhrif sáust á $AUC_{0-72klst}$. Ekki er búist við að breytingar á C_{max} og T_{max} hafi klínískt mikilvæg áhrif; því má gefa linagliptin með eða án fæðu.

Dreifing

Vegna vefjabindingar er sýnilegt meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi eftir stakan 5 mg skammt linagliptins í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum u.þ.b. 1.110 lítrar, sem bendir til þess að linagliptin dreifist í miklu magni til vefja. Binding linagliptins við plasmaprótein er háð þéttni, og fer minnkandi frá u.þ.b. 99% við 1 nmól/l í 75-89% við ≥ 30 nmól/l, sem endurspeglar metnun á bindingu við DPP-4 við hækkaða þéttni linagliptins. Við háa þéttni þegar DPP-4 er að fullu mettað var 70-80% af linagliptini bundið við önnur plasmaprótein en DPP-4 og því voru 30-20% óbundin í plasma.

Umbrot

Eftir inntöku á 10 mg skammti af [^{14}C] linagliptini var u.þ.b. 5% af geislavirku lyfi skilið út í þvagi. Umbrot gegna litlu hlutverki við brotthvarf linagliptins. Eitt aðalumbrotsefni með hlutfallslega útsetningu 13,3% af linagliptini við jafnvægi var greint og reyndist vera lyfjafræðilega óvirkt og hefur því ekki áhrif á hömlunarkvæmi linagliptins á DPP-4 í plasma.

Útskilnaður

Eftir inntöku á [^{14}C] linagliptini hjá heilbrigðum einstaklingum var u.þ.b. 85% af geislavirka lyfinu sem gefið var skilið út í hægðum (80%) eða þvagi (5%) innan 4 daga frá lyfjagjöf. Nýrnaúthreinsun við jafnvægi var u.þ.b. 70 ml/mín.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Opin fjölskammta rannsókn var gerð til að meta lyfjahvörf linagliptins (5 mg skammtur) hjá sjúklingum með mismunandi mikla langvinna vanstarfsemi nýrna borið saman við venjulegan, heilbrigðan samanburðarhóp. Rannsóknin tók til sjúklinga með vanstarfsemi nýrna sem var flokkuð á grundvelli kreatínínúthreinsunar sem væg (50 til < 80 ml/mín.), í meðallagi mikil (30 til < 50 ml/mín.) og alvarleg (< 30 ml/mín.), sem og sjúklinga með nýrnasjúkdóm á lokastigi (ESDR, End Stage Renal Disease) í blóðskilun. Til viðbótar voru sjúklingar með sykursýki af tegund 2 og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi (< 30 ml/mín.) bornir saman við sjúklinga með sykursýki af tegund 2 og eðlilega nýrnastarfsemi. Kreatínínúthreinsun var mæld með 24 klst. mælingum á kreatínínúthreinsun í þvagi eða metin út frá kreatíníni í sermi miðað við Cockcroft-Gault formúluna.

$CrCl = (140 - \text{aldur}) \times \text{þyngd}/72 \times \text{kreatínín í sermi}$ [$\times 0,85$ fyrir konur], þar sem aldur er í árum, þyngd í kg og kreatínín í sermi er í mg/dl. Við jafnvægisáðstæður var útsetning fyrir linagliptini hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi sambærileg við heilbrigða einstaklinga. Þegar um var að ræða í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi sást nokkur aukning á útsetningu, u.þ.b. 1,7 falt samanborið við viðmiðun. Útsetning hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi var aukin u.þ.b. 1,4 falt borið saman við sjúklinga með sykursýki af tegund 2 með eðlilega nýrnastarfsemi. Forspá fyrir AUC við jafnvægi linagliptins hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi benti til sambærilegrar útsetningar og hjá sjúklingum með í meðallagi mikla og alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi. Að auki er ekki búist við því að linagliptin hverfi brott í lækningalega mikilvægu magni með blóðskilun eða kviðskilun. Þess vegna er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammta linagliptins hjá sjúklingum með hvers konar vanstarfsemi nýrna.

Skert lifrarstarfsemi

Hjá sjúklingum sem ekki höfðu sykursýki en voru með væga, í meðallagi mikla og alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi (samkvæmt Child-Pugh flokkuninni) var meðal AUC og C_{max} fyrir linagliptin svipað hjá heilbrigðum pörðum samanburðareinstaklingum eftir gjöf margra 5 mg skammta af linagliptini.

Aðlögun skammta linagliptins er ekki ráðlögð fyrir sykursýkisjúklinga með væga, í meðallagi mikla eða alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi.

Líkamsþyngdarstuðull (BMI)

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta með tilliti til líkamsþyngdarstuðuls. Líkamsþyngdarstuðull hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í I. stig og II. stigs gögnum. Klínískar rannsóknir fyrir útgáfu markaðsleyfis hafa verið gerðar upp að líkamsþyngdarstuðli 40 kg/m².

Kyn

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kyni. Kyn hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í I. stig og II. stigs gögnum.

Aldraðir

Ekki er þörf á að aðlaga skammta miðað við aldur upp að 80 ára þar sem aldur hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í I. stig og II. stigs gögnum. Aldraðir einstaklingar (65 til 80, elsti sjúklingurinn var 78 ára) höfðu sambærilega plasmáþéttni af linagliptini borið saman við yngri einstaklinga.

Börn

Í 2. stigs rannsókn á börnum voru lyfjahvörf og lyfhrif 1 mg og 5 mg linagliptins skoðuð hjá börnum og unglíngum ≥ 10 til < 18 ára með sykursýki af tegund 2. Lyfjahvarfafræðileg og lyfhrifafræðileg svörun var í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum einstaklingum. Linagliptin 5 mg reyndist betra en 1 mg með tilliti til lággildis DPP-4 hömlunar (72% miðað við 32%, p=0,0050) og fram kom tölulega meiri lækkun með tilliti til aðlagaðrar meðalbreytingar frá grunngildi HbA1c (-0,63% miðað við -0,48%, ekki marktækt). Vegna takmarkaðs gagnamengis skal túlka niðurstöðurnar varlega.

Kynþáttur

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga skammta eftir kynþætti. Kynþáttur hafði engin augljós áhrif á plasmáþéttni linagliptins miðað við samsetta greiningu á fyrirbyggjandi upplýsingum um lyfjahvörf, sem taka til sjúklinga af hvítum kynþætti, rómönskum, afrískum og asískum uppruna. Til viðbótar reyndust einkenni lyfjahvarfa vera svipuð í I. stigs rannsóknum á japönskum, kínverskum og hvítum heilbrigðum sjálfboðaliðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lifur, nýru og meltingarvegur eru aðal marklíffæri eitrunar hjá músum og rottum við endurtekna skammta af linagliptini við meira en 300 falda útsetningu fyrir menn. Hjá rottum sáust áhrif á æxlunarfæri, skjaldkirtil og eitilfrumuvef við meira en 1.500 falda útsetningu fyrir menn. Öflug ofnæmislik viðbrögð sáust hjá hundum við meðalstóra skammta, sem einnig ollu breytingum á hjarta- og æðakerfi sem eru talin sértæk fyrir hunda. Lifur, nýru, magi, æxlunarfæri, hóstarkirtill, milta og eitlar voru marklíffæri eitrunar hjá Cyonomoligus öpum við meira en 450 falda útsetningu fyrir menn. Við meira en 100 falda útsetningu fyrir menn kom erting í maga oftast fyrir hjá þessum öpum.

Linagliptin og aðalumbrotsefni þess sýndu ekki tilhneigingu til eiturverkana á erfðaeefni. Rannsóknir á lyfinu til inntöku um 2 ára skeið á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum og músum sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum eða karlkyns músum. Marktækt hærri tíðni illkynja eitlaæxla eingöngu hjá kvenkyns músum við hæsta skammt (> 200 föld útsetning fyrir menn) er ekki talin mikilvæg fyrir menn (skýring: tengist ekki meðferð en er vegna mjög mismunandi bakgrunnstíðni). Samkvæmt þessum rannsóknum er ekki hætta á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Mörk þar sem engar aukaverkanir finnast (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) fyrir frjósemi, þroska snemma á fóstursvísisskeiði og vansköpunaráhrif hjá rottum voru ákvörðuð sem > 900 föld útsetning fyrir menn. NOAEL fyrir eituráhrif á móður, fósturvísi, fóstur og afkvæmi hjá rottum var 49 föld útsetning fyrir menn. Engin vanskapandi áhrif sáust hjá kaninum við > 1.000 falda

útsetningu fyrir menn. NOAEL var ákvarðað við 78 falda útsetningu fyrir menn hvað varðar eiturverkun á fósturvísi og fóstur hjá kaninum og hvað varðar eiturverkun á móður var NOAEL 2,1 föld útsetning fyrir menn. Þess vegna er talið ólíklegt að linagliptin hafi áhrif á æxlun hjá mönnum við útsetningu meðferðarskammta.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

mannitól

forgelatíneruð sterkja (maís)

maíssterkja

copovidon

magnesiumsterat

Filmuhúð

hýprómellósi

títantvíoxíð (E171)

talkúm

makrógól (6000)

rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Rifgataðar ál/ál stakskammtaþynnur í öskjum sem innihalda 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 og 120 x 1 filmuhúðaða töflu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. ágúst 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. mars 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar (<http://serlyfjaskra.is/>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR, Á AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Trajenta 5 mg filmhúðaðar töflur
linagliptin

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 5 mg linagliptin.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 x 1 filmhúðaðar töflur
14 x 1 filmhúðaðar töflur
28 x 1 filmhúðaðar töflur
30 x 1 filmhúðaðar töflur
56 x 1 filmhúðaðar töflur
60 x 1 filmhúðaðar töflur
84 x 1 filmhúðaðar töflur
90 x 1 filmhúðaðar töflur
98 x 1 filmhúðaðar töflur
100 x 1 filmhúðaðar töflur
120 x 1 filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Trajenta 5 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR (RIFGATAÐAR)**

1. HEITI LYFS

Trajenta 5 mg filmhúðaðar töflur
linagliptin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Trajenta 5 mg filmuhúðaðar töflur Linagliptin

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Trajenta og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Trajenta
3. Hvernig nota á Trajenta
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Trajenta
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Trajenta og við hverju það er notað

Trajenta inniheldur virka efnið linagliptin, sem tilheyrir flokki lyfja sem nefnast sykursýkislyf til inntöku. Sykursýkislyf til inntöku eru notuð til meðferðar við háum blóðsykri. Þau verka með því að hjálpa líkamanum að minnka blóðsykursmagn.

Trajenta er notað til meðferðar við sykursýki af tegund 2 hjá fullorðnum sjúklingum þegar ekki næst fullnægjandi stjórnun á sjúkdómnum með einu sykursýkislyfi til inntöku (metformini eða súlfonýlúrealyfi) eða sérhæfðu mataræði og hreyfingu eingöngu. Nota má Trajenta með öðrum sykursýkislyfjum t.d. metformini, súlfonýlúrealyfi (t.d. glímepíríði, glípízíði), empagliflozini eða insúlíni.

Mikilvægt er að halda áfram að fylgja ráðleggingum læknisins eða hjúkrunarfræðingsins varðandi mataræði og hreyfingu.

2. Áður en byrjað er að nota Trajenta

Ekki má nota Trajenta

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir linagliptini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Trajenta er notað ef þú:

- ert með sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekki insúlín) eða ketónblóðsýringu af völdum sykursýki (fylgikvilli sykursýki með háum blóðsykri, hröðu þyngdartapi, ógleði eða uppköstum). Trajenta á ekki að nota til meðferðar við þessum kvillum.
- ert að taka sykursýkislyf sem kallast súlfonýlúrealyf (t.d. glímepíríð, glípízíð) gæti læknirinn viljað minnka skammtinn af súlfonýlúrealyfi þegar þú tekur það samhliða Trajenta, til að forðast að blóðsykursmagn verði of lágt.

- hefur fengið ofnæmisviðbrögð við einhverju öðru lyfi sem þú tekur til að ná stjórn á blóðsykursmagni.
- ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.

Hafðu samband við lækinn ef fram koma einkenni um bráða brisbólgu eins og viðvarandi, verulegur magaverkur.

Ef þú verður var/vör við blöðrumyndun á húð getur það verið merki um ástand sem nefnist blöðrusóttarlíki. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Trajenta.

Húðskemmdir af völdum sykursýki eru algengur fylgikvilli sykursýki. Ráðlagt er að þú fylgir þeim leiðbeiningum sem læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur gefið þér varðandi umhirðu húðar og fóta.

Börn og unglingar

Trajenta er ekki ætlað börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Aldraðir

Reynsla hjá sjúklingum eldri en 80 ára er takmörkuð. Því skal sýna aðgát við meðferð þessara sjúklinga.

Notkun annarra lyfja samhliða Trajenta

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega er mikilvægt að láta lækninn vita ef þú notar lyf sem innihalda einhver af eftirtöldum virkum efnum:

- Karbamazepín, fenobarbital eða fenytoin. Þessi lyf eru notuð til að ná stjórn á köstum (flogum) eða langvarandi verkjum.
- Rífampicín. Þetta er sýklalyf sem notað er til meðferðar við sýkingum eins og berklum.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort Trajenta hefur skaðleg áhrif á barn í móðurkviði. Því er æskilegt að nota ekki Trajenta ef þú ert þunguð.

Ekki er vitað hvort Trajenta berst í brjóstamjólki. Læknir þarf að ákvarða hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Trajenta.

Akstur og notkun véla

Trajenta hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til akstur eða notkunar véla.

Notkun Trajenta með lyfjum sem kallast súlfónýlúrealyf og/eða insúlíni getur valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli) sem getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs eða notkunar véla eða vinnu sem krefst jafnvægis. Hins vegar kann aukin tíðni blóðsykurmælinga að vera ráðlögð til að draga úr hættu á blóðsykursfalli, sérstaklega þegar Trajenta er tekið með súlfónýlúrealyfi og/eða insúlíni.

3. Hvernig nota á Trajenta

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Trajenta er ein 5 mg tafla einu sinni á sólarhring.

Trajenta má taka með eða án matar.

Verið getur að læknirinn ávísi Trajenta með öðru sykursýkislyfi til inntöku. Mundu að taka öll lyf samkvæmt fyrirmælum læknisins til að ávinningur fyrir heilsuna verði sem mestur.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur meira af Trajenta en mælt er fyrir um skaltu tafarlaust hafa samband við lækni.

Ef gleymist að taka Trajenta

- Ef þú gleymir að taka skammt af Trajenta, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Hins vegar skaltu sleppa gleymda skammtinum ef komið er nálægt tímanum þegar þú átt að taka næsta skammt.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Aldrei á að taka tvo skammta sama daginn.

Ef hætt er að nota Trajenta

Þú skalt ekki hætta að nota Trajenta án þess að ráðfæra þig fyrst við lækinn. Blóðsykursmagn getur aukist þegar þú hættir að nota Trajenta.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sum einkenni krefjast tafarlausrar læknismeðferðar

Þú skalt hætta að taka Trajenta og hafa tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum lágs blóðsykurs: skjálfta, svita, kvíða, þokusýn, dofa í vörum, fölvá, skapbreytingum eða rugli (blóðsykursfall). Blóðsykursfall (tíðni: mjög algengt, getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum) er þekkt aukaverkun þegar Trajenta er tekið með metformini og súlfonýlúrealyfi.

Sumir sjúklingar hafa fengið ofnæmisviðbrögð (ofnæmi: tíðni sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum þegar Trajenta er tekið eitt og sér), sem geta verið alvarleg, þ.m.t. mäs og mæði (berkjuofvirkni: tíðni ekki þekkt þegar Trajenta er tekið eitt og sér, ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Sumir sjúklingar fengu útbrot (tíðni sjaldgæf), ofsakláða (tíðni mjög sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) og bjúg í andliti, vörum, tungu og hálsi sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu (ofsabjúgur: tíðni mjög sjaldgæf). Ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum sjúkdómseinkennum skaltu hætta að taka Trajenta og hafa tafarlaust samband við lækinn. Verið getur að læknirinn ávísi lyfi til meðferðar við ofnæmisviðbrögðunum og öðru lyfi til meðferðar við sykursýkinni.

Sumir sjúklingar hafa fengið brisbólgu (brisbólga: tíðni ekki þekkt þegar Trajenta er tekið eitt og sér). **HÆTTIÐ** að taka Trajenta og hafið tafarlaust samband við lækni ef einhverra eftirfarandi alvarlegra aukaverkana verður vart:

- Mikill og viðvarandi kviðverkur (í kringum magann) sem kann að leiða í bak, ásamt ógleði og uppköstum, þar sem slíkt gæti verið merki um brisbólgu.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir hafa tekið Trajenta eitt og sér:

- Algengar: Aukið magn lípasa í blóði.
- Sjaldgæfar: Bólgur í nefi eða hálsi (nefkoksbólga), hósti, ofnæmisviðbrögð (ofnæmi).
- Mjög sjaldgæfar: Aukið magn amýlasa í blóði.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir hafa tekið Trajenta og metformin:

- Algengar: Aukið magn lípasa í blóði.
- Sjaldgæfar: Bólgur í nefi eða hálsi (nefkoksbólga), ofnæmisviðbrögð (ofnæmi), hósti, aukið magn amýlasa í blóði.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir hafa tekið Trajenta samhliða notkun insúlíns:

- Algengar: Aukið magn lípasa í blóði.
- Sjaldgæfar: Bólgur í nefi eða hálsi (nefkoksbólga), ofnæmisviðbrögð (ofnæmi), hósti, brisbólga, hægðatregða.
- Tíðni ekki þekkt: Aukið magn amýlasa í blóði.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir hafa tekið Trajenta, metformin og súlfonýlúrealyf:

- Algengar: Aukið magn lípasa í blóði.
- Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (ofnæmi), aukið magn amýlasa í blóði.
- Tíðni ekki þekkt: Bólgur í nefi eða hálsi (nefkoksbólga), hósti.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir þegar þeir hafa tekið Trajenta, metformin og empagliflozin:

- Algengar: Aukið magn lípasa í blóði.
- Sjaldgæfar: Aukið magn amýlasa í blóði.
- Tíðni ekki þekkt: Bólgur í nefi eða hálsi (nefkoksbólga), ofnæmisviðbrögð (ofnæmi), hósti.

Aðrar aukaverkanir Trajenta eru:

- Tíðni ekki þekkt: blöðrumyndun á húð (blöðrusóttarlíki)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Trajenta

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota Trajenta ef vart verður við skemmdir eða umbúðirnar bera þess merki að átt hafi verið við þær.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Trajenta inniheldur

- Virka innihaldsefnið er linagliptín
Hver filmuhúðuð tafla (tafla) inniheldur 5 mg af linagliptíni.
- Önnur innihaldsefni eru
Töflukjarni: Mannítól, forgelatíneruð sterkja (maís), maíssterkja, copovidon, magnesíumsterat
Filmuhúð: Hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), talkúm, makrógól (6000), rautt járnnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Trajenta og pakkningastærðir

- Trajenta 5 mg töflur eru 8 mm í þvermál, kringlóttar, ljósrauðar filmuhúðaðar töflur með ígreypstu „D5“ á annarri hliðinni og kennimerki Boehringer Ingelheim á hinni.
- Trajenta er fáanlegt í rifgötuðum ál/ál stakskammtapynnum. Pakkningastærðirnar eru 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 og 120 x 1 tafla.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 37 473 922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 60 80 940

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>
og á vef Lyfjastofnunar (<http://serlyfjaskra.is/>).