

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rotonda con diametro pari a 8 mm, di colore rosso chiaro, rivestita con film, con "D5" impresso su un lato e il logo Boehringer Ingelheim impresso sull'altro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trajenta in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico è indicato per migliorare il controllo della glicemia negli adulti con diabete mellito di tipo 2:

come monoterapia

- quando la metformina non è appropriata a causa di intolleranza o è controindicata a causa della compromissione renale.

come terapia di associazione

- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, compresa l'insulina, quando questi non forniscono un adeguato controllo della glicemia (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse combinazioni).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose di linagliptin è di 5 mg una volta al giorno. Quando linagliptin è aggiunto a metformina, la dose di metformina deve essere mantenuta e linagliptin deve essere somministrato in concomitanza. Quando linagliptin viene usato in associazione con una sulfanilurea o con insulina, può essere considerata una dose inferiore di sulfanilurea o di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazioni speciali

##### *Compromissione renale*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose di linagliptin nei pazienti con compromissione renale.

##### *Compromissione epatica*

Gli studi di farmacocinetica suggeriscono che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica, ma l'esperienza clinica in questi pazienti è carente.

##### *Anziani*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in funzione dell'età.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di linagliptin nei bambini e negli adolescenti non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Le compresse possono essere assunte indipendentemente dai pasti in ogni momento della giornata. Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Non si deve assumere una dose doppia nello stesso giorno.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

## **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

### Generali

Linagliptin non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

### Ipoglicemia

Linagliptin in monoterapia ha mostrato un'incidenza di ipoglicemia paragonabile a quella del placebo. Negli studi clinici con linagliptin come componente di una terapia di associazione con medicinali che non sono noti causare ipoglicemia (metformina), i tassi di ipoglicemia riportati con linagliptin erano simili a quelli riportati in pazienti che assumevano placebo.

Quando linagliptin è stato aggiunto ad una sulfanilurea (metformina come terapia di base), l'incidenza di ipoglicemia era aumentata rispetto a quella del placebo (vedere paragrafo 4.8).

Le sulfaniluree e l'insulina sono note per causare ipoglicemia. Pertanto si consiglia cautela quando linagliptin è usato in associazione con una sulfanilurea e/o insulina. Può essere considerata una riduzione della dose di sulfanilurea o insulina (vedere paragrafo 4.2).

### Pancreatite acuta

L'uso degli inibitori della DPP-4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati osservati casi di pancreatite acuta in pazienti che assumevano linagliptin. In uno studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale (CARMELINA) con periodo di osservazione mediano di 2,2 anni, sono stati riportati casi di pancreatite acuta accertata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo. I pazienti devono essere informati sui sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se si sospetta una pancreatite, il trattamento con Trajenta deve essere interrotto; se viene confermata la pancreatite acuta, il trattamento con Trajenta non deve essere ripreso. Si deve prestare cautela nei pazienti con anamnesi di pancreatite.

### Pemfigoide bolloso

Sono stati osservati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumevano linagliptin. Nello studio CARMELINA, è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti in trattamento con linagliptin e in nessun paziente in trattamento con placebo. Il trattamento con Trajenta deve essere sospeso se si sospetta l'insorgenza di pemfigoide bolloso.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Valutazione delle interazioni *in vitro*

Linagliptin è un competitore debole e un inibitore da debole a moderato, inibizione basata sul meccanismo, dell'isoenzima CYP3A4, ma non inibisce altri isoenzimi CYP. Non è un induttore degli isoenzimi CYP.

Linagliptin è un substrato della glicoproteina P e inibisce il trasporto della digossina mediato dalla glicoproteina P con bassa potenza. Sulla base di questi risultati e degli studi di interazione *in vivo*, è considerato improbabile che linagliptin causi interazioni con altri substrati della P-gp.

#### Valutazione delle interazioni *in vivo*

##### Effetti di altri medicinali su linagliptin

I dati clinici sotto descritti suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente significative derivante dalla co-somministrazione di medicinali è basso.

*Rifampicina*: la co-somministrazione multipla di 5 mg di linagliptin con rifampicina, un potente induttore della glicoproteina P e del CYP3A4, è risultata in una diminuzione rispettivamente del 39,6% e del 43,8% dell'AUC e della  $C_{max}$  di linagliptin allo stato stazionario e in una diminuzione di circa il 30% dell'inibizione del DPP-4 a valle. Pertanto la piena efficacia di linagliptin in associazione con forti induttori della P-gp potrebbe non essere raggiunta, in particolare se questi vengono somministrati a lungo termine. La co-somministrazione con altri potenti induttori della glicoproteina P e del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è stata studiata.

*Ritonavir*: la co-somministrazione di una dose orale singola di 5 mg di linagliptin e di dosi orali multiple di 200 mg di ritonavir, un potente inibitore della glicoproteina P e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC e la  $C_{max}$  di linagliptin rispettivamente di circa due e tre volte. Le concentrazioni del medicinale non legato, che solitamente sono inferiori all'1% alla dose terapeutica di linagliptin, erano aumentate di 4-5 volte dopo la co-somministrazione con ritonavir. Le simulazioni delle concentrazioni plasmatiche di linagliptin allo stato stazionario con e senza ritonavir hanno indicato che l'aumento dell'esposizione non è associato con un aumento dell'accumulo. Queste modifiche della farmacocinetica di linagliptin non sono considerate clinicamente rilevanti. Pertanto non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con altri inibitori della glicoproteina P e del CYP3A4.

*Metformina*: la co-somministrazione di 850 mg di metformina in dosi multiple tre volte al giorno con 10 mg di linagliptin una volta al giorno non altera in modo clinicamente significativo la farmacocinetica di linagliptin in volontari sani.

*Sulfaniluree*: la farmacocinetica allo stato stazionario di 5 mg di linagliptin non è modificata dalla somministrazione concomitante di una dose singola di 1,75 mg di glibenclamide (gliburide).

##### Effetti di linagliptin su altri medicinali

Come descritto di seguito, negli studi clinici linagliptin non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, gliburide, simvastatina, warfarin, digossina o contraccettivi orali, fornendo evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con medicinali substrati di CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteina P e trasportatore di cationi organici (OCT).

*Metformina*: la co-somministrazione di dosi giornaliere multiple di 10 mg di linagliptin con 850 mg di metformina, substrato dell'OCT, non ha avuto un effetto rilevante sulla farmacocinetica di metformina in volontari sani. Pertanto, linagliptin non è un inibitore del trasporto mediato da OCT.

*Sulfaniluree*: la co-somministrazione di dosi orali multiple di 5 mg di linagliptin e di una dose orale singola di 1,75 mg di glibenclamide (gliburide) è risultata in una diminuzione del 14% clinicamente non rilevante sia dell'AUC che della  $C_{max}$  di glibenclamide. Dal momento che glibenclamide è metabolizzata principalmente dal CYP2C9, questi dati supportano anche la conclusione che linagliptin non è un inibitore del CYP2C9. Non sono attese interazioni clinicamente significative con altre sulfaniluree (per esempio glipizide, tolbutamide e glimepiride), le quali, come glibenclamide, sono eliminate principalmente dal CYP2C9.

*Digossina*: la co-somministrazione di dosi giornaliere multiple di 5 mg di linagliptin con dosi multiple di 0,25 mg di digossina non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di digossina in volontari sani. Pertanto linagliptin non è un inibitore del trasporto *in vivo* mediato dalla glicoproteina P.

*Warfarin*: dosi giornaliere multiple di 5 mg di linagliptin non hanno alterato la farmacocinetica dei due enantiomeri S(-) o R(+) di warfarin, substrato del CYP2C9, somministrato in dose singola.

*Simvastatina*: dosi giornaliere multiple di linagliptin in volontari sani hanno avuto un effetto minimo sulla farmacocinetica allo stato stazionario di simvastatina, substrato sensibile del CYP3A4. A seguito della somministrazione giornaliera di una dose superiore a quella terapeutica di 10 mg di linagliptin in associazione a 40 mg di simvastatina per 6 giorni, l'AUC plasmatica di simvastatina è risultata aumentata del 34% e la  $C_{max}$  plasmatica del 10%.

*Contraccettivi orali*: la co-somministrazione con 5 mg di linagliptin non ha alterato la farmacocinetica allo stato stazionario di levonorgestrel o di etinilestradiolo.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

L'uso di linagliptin in donne in gravidanza non è stato studiato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di linagliptin durante la gravidanza.

### Allattamento

I dati di farmacocinetica disponibili negli animali hanno mostrato l'escrezione di linagliptin/metaboliti nel latte. Il rischio per il bambino allattato al seno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con linagliptin tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non sono stati condotti studi sull'effetto di linagliptin sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Linagliptin non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia soprattutto in caso di associazione a sulfanilurea e/o insulina.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'analisi dei dati aggregati degli studi controllati con placebo, l'incidenza globale di eventi avversi nei pazienti trattati con placebo era simile a quella nei pazienti trattati con 5 mg di linagliptin (63,4% rispetto a 59,1%).

La sospensione della terapia a causa di eventi avversi era maggiore nei pazienti a cui era stato somministrato il placebo rispetto a quelli a cui erano stati somministrati 5 mg di linagliptin (4,3% rispetto a 3,4%).

La reazione avversa più frequentemente riportata è stata l'"ipoglicemia", osservata nel 14,8% dei pazienti trattati con la terapia di associazione triplice, linagliptin più metformina più sulfanilurea, rispetto al 7,6% nei pazienti trattati con placebo.

Negli studi controllati con placebo il 4,9% dei pazienti ha manifestato "ipoglicemia" come reazione avversa a linagliptin. Di questi, il 4,0% erano di intensità lieve, lo 0,9% moderata e lo 0,1% è stato classificato come severa. Casi di pancreatite sono stati riportati più frequentemente nei pazienti randomizzati a linagliptin (7 eventi nei 6.580 pazienti trattati con linagliptin rispetto a 2 eventi nei 4.383 pazienti trattati con placebo).

### Tabella delle reazioni avverse

A causa dell'impatto della terapia di base sulle reazioni avverse (per esempio sull'ipoglicemia), le reazioni avverse sono state analizzate in base ai rispettivi regimi di trattamento (monoterapia, in aggiunta a metformina, in aggiunta a metformina e sulfanilurea e in aggiunta a insulina).

Gli studi controllati con placebo hanno incluso gli studi in cui linagliptin è stato somministrato come

- monoterapia di breve durata fino a 4 settimane
- monoterapia con durata  $\geq 12$  settimane
- in aggiunta a metformina
- in aggiunta a metformina + sulfanilurea
- in aggiunta a metformina ed empagliflozin
- in aggiunta a insulina con o senza metformina

Le reazioni avverse, classificate secondo la classificazione per sistemi e organi e secondo la terminologia MedDRA, riportate in pazienti a cui sono stati somministrati 5 mg di linagliptin negli studi in doppio cieco, come monoterapia o come terapia aggiuntiva, sono presentate nella tabella sottostante (vedere tabella 1).

Le reazioni avverse sono elencate per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in pazienti ai quali è stato giornalmente somministrato linagliptin 5 mg come monoterapia o come terapie aggiuntive nell'ambito di studi clinici e nell'esperienza post-marketing

<b>Classificazione per sistemi e organi</b> Reazione avversa	Frequenza della reazione avversa
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Nasofaringite	non comune
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Ipersensibilità (ad esempio iperreattività bronchiale)	non comune
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Ipoglicemia <sup>1</sup>	molto comune
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Tosse	non comune
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Pancreatite	raro <sup>#</sup>
Stipsi <sup>2</sup>	non comune
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Angioedema*	raro
Orticaria*	raro
Eruzione cutanea*	non comune
Pemfigoide bolloso	raro <sup>#</sup>
<b>Esami diagnostici</b>	
Amilasi aumentata	non comune
Lipasi aumentata**	comune

\* Sulla base dell'esperienza post-marketing

\*\* Sulla base degli aumenti della lipasi >3 volte l'ULN osservati nelle sperimentazioni cliniche

# Sulla base dello *studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)*, vedere anche sotto

<sup>1</sup> Reazione avversa osservata in combinazione con metformina più sulfanilurea.

<sup>2</sup> Reazione avversa osservata in combinazione con insulina.

### Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

Lo studio CARMELINA ha valutato la sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin rispetto a placebo in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e rischio cardiovascolare (CV) aumentato evidenziato da storia precedente di comprovata malattia macrovascolare o renale (vedere paragrafo 5.1). Lo studio ha coinvolto 3.494 pazienti trattati con linagliptin (5 mg) e 3.485 pazienti trattati con placebo. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia standard mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA<sub>1c</sub> e fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi ed eventi avversi gravi nei pazienti che ricevevano linagliptin è stata simile a quella dei pazienti che ricevevano placebo. I dati di sicurezza ottenuti in questo studio sono risultati in linea con il profilo di sicurezza già noto di linagliptin.

Nella popolazione trattata, eventi ipoglicemici severi (che hanno necessitato di assistenza) sono stati segnalati nel 3,0% dei pazienti trattati con linagliptin e nel 3,1% di quelli trattati con placebo. Tra i pazienti che utilizzavano sulfanilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 2,0% in quelli trattati con linagliptin e dell'1,7% in quelli trattati con placebo. Tra i pazienti che utilizzavano insulina al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 4,4% in quelli trattati con linagliptin e del 4,9% in quelli trattati con placebo.

Nel periodo di osservazione globale dello studio, è stata segnalata pancreatite acuta accertata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo.

Nello studio CARMELINA, è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti trattati con linagliptin e in nessun paziente trattato con placebo.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Sintomi

Durante studi clinici controllati in volontari sani, dosi singole fino a 600 mg di linagliptin (equivalente a 120 volte la dose raccomandata) sono state generalmente ben tollerate. Non c'è esperienza con dosi superiori a 600 mg nell'uomo.

### Terapia

In caso di sovradosaggio, è ragionevole utilizzare le abituali misure di supporto, per esempio rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, ricorrere al monitoraggio clinico e se necessario, istituire misure cliniche.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, inibitori della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), codice ATC: A10BH05.

### Meccanismo d'azione

Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4, EC 3.4.14.5), un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretine GLP-1 e GIP (peptide-1 simil-glucagone, polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretinici sono coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Le incretine sono secrete a un basso livello basale durante la giornata e i livelli aumentano immediatamente dopo l'assunzione di cibo. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua



secrezione dalle cellule beta pancreatiche in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre GLP-1 riduce anche la secrezione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, che porta a una riduzione della produzione di glucosio epatico. Linagliptin si lega molto efficacemente a DPP-4 in maniera reversibile e in questo modo porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva. Linagliptin aumenta in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuisce la secrezione di glucagone, risultando pertanto in un miglioramento generale dell'omeostasi del glucosio. Linagliptin si lega selettivamente al DPP-4 e manifesta *in vitro* una selettività > 10.000 volte rispetto a quella per DPP-8 o DPP-9.

#### Efficacia e sicurezza clinica

Sono stati condotti 8 studi di fase III randomizzati e controllati, che hanno coinvolto 5.239 pazienti con diabete di tipo 2, dei quali 3.319 sono stati trattati con linagliptin per valutarne l'efficacia e la sicurezza. Questi studi hanno incluso 929 pazienti di età pari o superiore a 65 anni che assumevano linagliptin. Hanno assunto linagliptin anche 1.238 pazienti con compromissione renale lieve e 143 pazienti con compromissione renale moderata. Linagliptin assunto una volta al giorno ha prodotto miglioramenti clinicamente significativi sul controllo glicemico, senza alcun cambiamento clinicamente rilevante del peso corporeo. Sono state riscontrate riduzioni simili dell'emoglobina glicosilata A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) nei diversi sottogruppi, inclusi quelli relativi a sesso, età, compromissione renale e indice di massa corporea (BMI). Un livello basale di HbA<sub>1c</sub> più elevato era associato a una maggiore riduzione di HbA<sub>1c</sub>. Negli studi aggregati è stata riscontrata una differenza significativa nella riduzione di HbA<sub>1c</sub> tra pazienti asiatici (0,8%) e pazienti caucasici (0,5%).

#### *Linagliptin come monoterapia in pazienti che non possono essere trattati con metformina*

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin come monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato verso placebo della durata di 24 settimane. Il trattamento con 5 mg di linagliptin una volta al giorno ha prodotto un miglioramento significativo dell'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,69% rispetto al placebo), in pazienti con livello basale di HbA<sub>1c</sub> pari a circa l'8%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (fasting plasma glucose, FPG) e della glicemia postprandiale a 2 ore (PPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in monoterapia sono state anche valutate in uno studio in doppio cieco controllato con placebo, della durata di 18 settimane, in pazienti per i quali la terapia con metformina non è appropriata, a causa di intolleranza o controindicata a causa della compromissione renale. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,57% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> di 8,09%. Linagliptin ha mostrato inoltre miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

#### *Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina*

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in associazione con metformina sono state valutate in uno studio a doppio cieco controllato con placebo della durata di 24 settimane. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,64% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> dell'8%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) e della glicemia postprandiale a 2 ore (PPG) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo.

#### *Linagliptin come terapia aggiuntiva alla combinazione di metformina e sulfanilurea*

Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di 5 mg di linagliptin rispetto al placebo, in pazienti che non erano sufficientemente controllati con un'associazione di metformina e sulfanilurea. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,62% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> di 8,14%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi del livello della glicemia a digiuno (FPG) e postprandiale a 2 ore (PPG) nei pazienti, rispetto al placebo.

### *Linagliptin come terapia aggiuntiva alla combinazione di metformina ed empagliflozin*

In pazienti non adeguatamente controllati con metformina ed empagliflozin (10 mg (n=247) o 25 mg (n=217)), il trattamento di 24 settimane con terapia aggiuntiva di linagliptin 5 mg ha prodotto riduzioni medie aggiustate dell'HbA<sub>1c</sub> dai valori basali, rispettivamente, di -0,53% [differenza significativa rispetto alla terapia aggiuntiva con placebo -0,32% (IC 95% -0,52, -0,13)] e -0,58% [differenza significativa rispetto alla terapia aggiuntiva con placebo -0,47% (IC 95% -0,66; -0,28)]. Una maggior proporzione statisticamente significativa di pazienti con valori basali di HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% e trattati con linagliptin 5 mg ha raggiunto un valore target di HbA<sub>1c</sub> <7% rispetto al placebo.

### *Linagliptin in terapia di associazione con insulina*

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin 5 mg in associazione con la sola insulina o in combinazione con metformina e/o pioglitazone sono state valutate in uno studio in doppio cieco controllato con placebo della durata di 24 settimane. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,65% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> dell'8,3%. Linagliptin ha anche determinato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) ed una maggiore percentuale di pazienti ha raggiunto un target di HbA<sub>1c</sub> < 7,0% rispetto al placebo. Tale risultato è stato raggiunto con una dose stabile di insulina (40,1 UI). Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi. Gli effetti sui lipidi plasmatici sono stati trascurabili. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo (linagliptin 22,2%; placebo 21,2%).

### *Dati a 24 mesi su linagliptin in terapia di associazione con metformina rispetto a glimepiride*

In uno studio in cui vengono confrontate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di 5 mg di linagliptin o di glimepiride (dose media di 3 mg) a metformina in monoterapia, in pazienti con controllo glicemico insufficiente, la riduzione media di HbA<sub>1c</sub> era del -0,16% con linagliptin (valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> 7,69%) e del -0,36% con glimepiride (valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> 7,69%), con una differenza media di trattamento dello 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). L'incidenza dell'ipoglicemia nel gruppo trattato con linagliptin (7,5%) era significativamente inferiore a quella del gruppo trattato con glimepiride (36,1%). I pazienti trattati con linagliptin hanno mostrato una diminuzione media significativa del peso corporeo dal valore basale rispetto a un aumento di peso significativo nei pazienti a cui è stato somministrato glimepiride (-1,39 rispetto a +1,29 kg).

### *Linagliptin in terapia di associazione nei pazienti con compromissione renale severa, dati controllati verso placebo a 12 settimane (terapia di base stabile) ed estensione a 40 settimane controllata verso placebo (terapia di base variabile)*

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin sono state valutate anche in pazienti con diabete di tipo 2 con compromissione renale severa in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, della durata di 12 settimane, durante le quali le terapie ipoglicemizanti di base sono state mantenute stabili. Alla maggior parte dei pazienti (80,5%) è stata somministrata insulina come terapia di base, da sola o in associazione con altri antidiabetici orali quali sulfanilurea, glinide e pioglitazone. È seguito un ulteriore periodo di *follow-up* di 40 settimane di trattamento durante il quale era consentito apportare aggiustamenti alla dose delle terapie antidiabetiche di base.

Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA<sub>1c</sub> (variazione di -0,59% rispetto al placebo dopo 12 settimane), da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> di 8,2%. La differenza osservata nell'HbA<sub>1c</sub> rispetto al placebo era di -0,72% dopo 52 settimane.

Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin è stata superiore a quella dei pazienti trattati con placebo, a causa di un aumento delle ipoglicemie asintomatiche. Non vi è stata alcuna differenza tra i gruppi negli episodi ipoglicemici severi.

### *Linagliptin in terapia di associazione negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2*

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 è stata valutata in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane. I pazienti hanno ricevuto metformina e/o sulfanilurea e/o insulina come terapia di base. Le dosi dei medicinali antidiabetici di base sono state mantenute stabili durante le prime 12 settimane, dopo le quali sono stati permessi

aggiustamenti dei dosaggi. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi della HbA<sub>1c</sub> (cambiamento pari a -0,64% rispetto al placebo dopo 24 settimane) da un valore basale medio di HbA<sub>1c</sub> pari a 7,8%. Linagliptin ha inoltre prodotto miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. Non vi sono state differenze significative nel peso corporeo tra i gruppi.

*Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)*

Lo studio CARMELINA è stato uno studio randomizzato condotto su 6.979 pazienti affetti da diabete di tipo 2 con rischio CV aumentato evidenziato da storia di malattia macrovascolare o renale accelerata che sono stati trattati con linagliptin 5 mg (3.494) o placebo (3.485) aggiunti alla terapia standard mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA<sub>1c</sub>, fattori di rischio CV e malattia renale. La popolazione dello studio ha incluso 1.211 (17,4%) pazienti di età ≥75 anni e 4.348 (62,3%) pazienti con compromissione renale. Il 19% circa della popolazione presentava eGFR ≥45 e <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, il 28% della popolazione presentava eGFR ≥30 e <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e il 15% presentava eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Il valore medio di HbA<sub>1c</sub> al basale era dell'8,0%.

Lo studio è stato progettato per dimostrare la non inferiorità per l'endpoint cardiovascolare primario composto dalla prima comparsa di morte cardiovascolare o di infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale (3P-MACE). L'endpoint renale composito era definito come morte renale o malattia renale di stadio terminale prolungata o riduzione prolungata di almeno il 40% dell'eGFR.

Dopo un follow-up mediano di 2,2 anni, linagliptin, quando aggiunto alla terapia abituale, non ha causato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o di eventi renali. Non si è verificato un aumento del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca, che era un endpoint aggiuntivo osservato rispetto alla terapia abituale senza linagliptin in pazienti affetti da diabete di tipo 2 (vedere la Tabella 2).

Tabella 2 Esiti cardiovascolari e renali per gruppo di trattamento nello studio CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Rapporto di rischio (IC 95%)
	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1.000 AP*	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1.000 AP*	
Numero di pazienti	3.494		3.485		
Endpoint CV composito primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Endpoint renale composito secondario (morte renale, ESRD, riduzione prolungata del 40% dell'eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalità per tutte le cause	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Morte CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Ricovero per insufficienza cardiaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

\* AP=anni-paziente

\*\* Test di non inferiorità per dimostrare che il limite superiore dell'IC 95% per il rapporto di rischio è inferiore a 1,3

Nelle analisi sulla progressione dell'albuminuria (variazione da normoalbuminuria a micro- o macroalbuminuria, o da microalbuminuria a macroalbuminuria) il rapporto di rischio stimato è stato di 0,86 (IC 95% 0,78, 0,95) per linagliptin rispetto a placebo.

#### *Studio sulla sicurezza cardiovascolare di linagliptin (CAROLINA)*

Lo studio CAROLINA è stato uno studio randomizzato condotto su 6.033 pazienti affetti da diabete di tipo 2 in fase iniziale con rischio CV aumentato o complicanze comprovate che sono stati trattati con linagliptin 5 mg (3.023) o glimepiride 1-4 mg (3.010) aggiunti alla terapia standard (inclusa la terapia di base con metformina nell'83% dei pazienti) mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA<sub>1c</sub> e fattori di rischio CV. L'età media della popolazione dello studio era di 64 anni e ha incluso 2.030 pazienti (34%) di età ≥70 anni. La popolazione dello studio ha incluso 2.089 pazienti (35%) con malattia cardiovascolare e 1.130 pazienti (19%) con compromissione renale con eGFR <60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> al basale. Il valore medio di HbA<sub>1c</sub> al basale era del 7,15%.

Lo studio è stato progettato per dimostrare la non inferiorità per l'endpoint cardiovascolare primario composto dalla prima comparsa di morte cardiovascolare o di infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale (3P-MACE).

Dopo un follow-up mediano di 6,25 anni, linagliptin non ha causato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (vedere la Tabella 3) rispetto a glimepiride. I risultati sono stati coerenti nei pazienti trattati con o senza metformina.

Tabella 3 Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e mortalità per gruppo di trattamento nello studio CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Rapporto di rischio (IC 95%)
	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1.000 AP*	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1.000 AP*	
Numero di pazienti	3.023		3.010		
Endpoint CV composito primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalità per tutte le cause	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Morte CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Ricovero per insufficienza cardiaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

\* AP=anni-paziente

\*\* Test di non inferiorità per dimostrare che il limite superiore dell'IC 95% per il rapporto di rischio è inferiore a 1,3

Per l'intero periodo di trattamento (tempo mediano di trattamento 5,9 anni), il tasso di pazienti con ipoglicemia moderata o severa è stato del 6,5% con linagliptin rispetto al 30,9% con glimepiride; ipoglicemia severa si è verificata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin rispetto al 2,2% dei pazienti trattati con glimepiride.

#### *Popolazione pediatrica*

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con linagliptin in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di linagliptin è stata ampiamente caratterizzata in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo la somministrazione orale di una dose di 5 mg a pazienti o volontari sani, linagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime ( $T_{max}$  mediano) verificatesi 1,5 ore dopo l'assunzione della dose.

Le concentrazioni plasmatiche di linagliptin diminuiscono in maniera trifasica con una lunga emivita terminale (emivita terminale per linagliptin superiore a 100 ore), che è per lo più correlata allo stretto legame saturabile di linagliptin con DPP-4 e che non contribuisce all'accumulo del medicinale. L'emivita effettiva per l'accumulo di linagliptin, determinata in seguito alla somministrazione orale di dosi multiple di 5 mg di linagliptin, è di circa 12 ore. Dopo una somministrazione una volta al giorno di 5 mg di linagliptin, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro la terza dose. L'AUC plasmatica di linagliptin è aumentata di circa il 33% a seguito di dosi di 5 mg allo stato stazionario rispetto alla prima dose. I coefficienti di variazione dell'AUC di linagliptin intra-individuale e inter-individuale erano bassi (rispettivamente 12,6% e 28,5%). Dal momento che il legame di linagliptin con il DPP-4 è dipendente dalla concentrazione, la farmacocinetica di linagliptin basata sull'esposizione totale non è lineare; infatti l'AUC plasmatica totale di linagliptin era aumentata in misura minore rispetto alla dose-proporzionalità, mentre l'AUC del medicinale non legato aumenta in maniera quasi proporzionale alla dose. La farmacocinetica di linagliptin era generalmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

### Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di linagliptin è di circa il 30%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi con linagliptin ha prolungato il tempo necessario per raggiungere la  $C_{max}$  di 2 ore e ha ridotto la  $C_{max}$  del 15%, ma non è stata osservata alcuna influenza sull'AUC<sub>0-72h</sub>. Non è attesa alcuna variazione clinicamente rilevante sui valori di  $C_{max}$  e  $T_{max}$ ; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo.

### Distribuzione

Come risultato del legame con i tessuti, il volume apparente di distribuzione medio allo stato stazionario dopo una dose singola di 5 mg di linagliptin per via endovenosa in soggetti sani è di circa 1.110 litri, il che indica che linagliptin si distribuisce ampiamente nei tessuti. Il legame di linagliptin con le proteine plasmatiche è dipendente dalla concentrazione e diminuisce da circa il 99% a 1 nmol/l fino a 75-89% a  $\geq 30$  nmol/L, riflettendo la saturazione del legame con DPP-4 con l'aumento della concentrazione di linagliptin. Ad alte concentrazioni, alle quali il DPP-4 è completamente saturato, il 70-80% di linagliptin era legato a proteine plasmatiche diverse da DPP-4, pertanto il 30-20% era nel plasma in forma libera.

### Biotrasformazione

A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [ $^{14}C$ ], circa il 5% della radioattività era eliminata nelle urine. Il metabolismo gioca un ruolo subordinato nell'eliminazione di linagliptin. È stato rilevato un metabolita principale con un'esposizione relativa del 13,3% di linagliptin allo stato stazionario, che è risultato farmacologicamente inattivo e pertanto non contribuisce all'attività di inibizione di linagliptin sul DPP-4 plasmatico.

### Eliminazione

A seguito della somministrazione di una dose orale di linagliptin [ $^{14}C$ ] a soggetti sani, circa l'85% della radioattività somministrata era eliminata nelle feci (80%) o nelle urine (5%) entro 4 giorni dalla somministrazione. La clearance renale allo stato stazionario era di circa 70 mL/min.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

È stato condotto uno studio in aperto a dose multipla, per valutare la farmacocinetica di linagliptin (dose da 5 mg) in pazienti con vari gradi di insufficienza renale cronica rispetto a soggetti sani di controllo. Lo studio ha incluso pazienti con insufficienza renale classificata sulla base della clearance

della creatinina come lieve (da 50 a < 80 mL/min), moderata (da 30 a < 50 mL/min) e severa (< 30 mL/min), così come pazienti con ESRD in emodialisi. Inoltre i pazienti con T2DM e compromissione renale severa (< 30 mL/min) erano comparati ai pazienti con T2DM con funzione renale normale. La clearance della creatinina è stata valutata tramite misurazioni della clearance urinaria della creatinina di 24 ore oppure è stata stimata dalla creatinina sierica sulla base della formula di Cockcroft-Gault:  $CrCl = (140 - \text{età}) \times \text{peso}/72 \times \text{creatinina sierica}$  [x 0,85 per pazienti di sesso femminile], dove l'età è espressa in anni, il peso in kg e la creatinina sierica in mg/dl. Allo stato stazionario, l'esposizione di linagliptin nei pazienti con compromissione renale lieve era simile a quella dei soggetti sani. Nella compromissione renale moderata, è stato osservato un moderato aumento dell'esposizione pari a 1,7 volte rispetto al controllo. L'esposizione nei pazienti T2DM con insufficienza renale severa era aumentata di circa 1,4 volte rispetto ai pazienti T2DM con funzionalità renale normale. Le previsioni per l'AUC di linagliptin allo stato stazionario nei pazienti con ESRD hanno indicato un'esposizione simile a quella nei pazienti con compromissione renale moderata o severa. Inoltre non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale. Pertanto non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti con qualsiasi grado di insufficienza renale.

#### *Compromissione epatica*

In pazienti non diabetici con insufficienza epatica lieve, moderata e severa (secondo la classificazione di Child-Pugh), l'AUC e la  $C_{max}$  media di linagliptin erano simili a quelle dei relativi controlli sani a seguito di somministrazioni di dosi multiple di 5 mg di linagliptin. Non viene proposto alcun aggiustamento del dosaggio di linagliptin nei pazienti diabetici con compromissione epatica lieve, moderata e severa.

#### *Indice di massa corporea (BMI)*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sul BMI. In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il BMI non ha avuto nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. Gli studi clinici prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati condotti con un valore di BMI fino a 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Sesso*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sul sesso. In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il sesso non ha avuto nessun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin.

#### *Anziani*

Non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio basato sull'età fino a 80 anni, in quanto in un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, l'età non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. I soggetti anziani (65-80 anni, il paziente più anziano aveva 78 anni) avevano concentrazioni plasmatiche di linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani.

#### *Popolazione pediatrica*

Uno studio pediatrico di fase 2 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di 1 mg e 5 mg di linagliptin in bambini e adolescenti da  $\geq 10$  a < 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei soggetti adulti. Linagliptin 5 mg ha mostrato superiorità rispetto a 1 mg per quanto riguarda l'inibizione della DPP-4 (72% rispetto a 32%,  $p=0,0050$ ) e una riduzione numericamente maggiore per quanto riguarda la variazione media aggiustata della HbA<sub>1c</sub> rispetto al basale (-0,63% rispetto a -0,48%, non specificato). Data la natura limitata dei set di dati, i risultati devono essere interpretati con cautela.

#### *Razza*

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio basato sulla razza. In un'analisi composita dei dati di farmacocinetica disponibili, che includono pazienti di origine caucasica, ispanica, africana e asiatica, la razza non ha avuto nessun effetto evidente sulle concentrazioni plasmatiche di linagliptin.

Inoltre le caratteristiche farmacocinetiche di linagliptin sono risultate simili in studi di fase I dedicati in volontari sani giapponesi, cinesi e caucasici.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Fegato, reni e tratto gastrointestinale sono i principali organi bersaglio della tossicità nei topi e nei ratti a dosi ripetute di linagliptin 300 volte superiori all'esposizione umana.

Nei ratti sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi, sulla tiroide e sugli organi linfatici a livelli superiori a 1.500 volte l'esposizione umana. Nei cani sono state osservate forti reazioni pseudo-allergiche a dosi medie, che hanno secondariamente causato variazioni a livello cardiovascolare, considerate specifiche dei cani. Il fegato, i reni, lo stomaco, gli organi riproduttivi, il timo, la milza e i linfonodi erano organi bersaglio della tossicità nelle scimmie Cynomolgus a livelli superiori a 450 volte l'esposizione umana. A livelli superiori a 100 volte l'esposizione umana, il risultato principale in queste scimmie è stata l'irritazione dello stomaco.

Linagliptin e i suoi metaboliti principali non mostrano potenziale genotossico.

Studi di carcinogenicità per via orale della durata di 2 anni in ratti e topi non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità in ratti o topi di sesso maschile. Solamente nei topi di sesso femminile si è registrata un'incidenza significativamente maggiore di linfoma maligno alla dose più elevata (> 200 volte l'esposizione umana), ma non è considerata rilevante per l'uomo (spiegazione: incidenza non correlata al trattamento, ma dovuta all'alta variabilità dell'incidenza di tale evento). Sulla base di questi studi non vi è preoccupazione per la carcinogenicità nell'uomo.

Il NOAEL per la fertilità, lo sviluppo embrionale precoce e la teratogenicità nei ratti è stato fissato a > 900 volte l'esposizione umana. Il NOAEL per la tossicità materna, embrio-fetale e della prole nei ratti era 49 volte l'esposizione umana. Nessun effetto teratogeno è stato osservato nei conigli a > 1.000 volte l'esposizione umana. È stato derivato un NOAEL di 78 volte l'esposizione umana per la tossicità embrio-fetale nei conigli, e per la tossicità materna il NOAEL era di 2,1 volte l'esposizione umana. Pertanto è considerato improbabile che linagliptin influisca sulla riproduzione a esposizioni terapeutiche nell'uomo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Mannitolo  
Amido pregelatinizzato (di mais)  
Amido di mais  
Copovidone  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Talco  
Macrogol (6000)  
Ferro ossido rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister divisibili per dose unitaria alu/alu, in astucci contenenti 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 e 120 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 24 agosto 2011  
Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Grecia

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **ASTUCCIO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trajenta 5 mg compresse rivestite con film  
linagliptin

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 5 mg di linagliptin.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 x 1 compresse rivestite con film  
14 x 1 compresse rivestite con film  
28 x 1 compresse rivestite con film  
30 x 1 compresse rivestite con film  
56 x 1 compresse rivestite con film  
60 x 1 compresse rivestite con film  
84 x 1 compresse rivestite con film  
90 x 1 compresse rivestite con film  
98 x 1 compresse rivestite con film  
100 x 1 compresse rivestite con film  
120 x 1 compresse rivestite con film

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale.

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Trajenta 5 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER (PERFORATO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Trajenta 5 mg compresse  
Linagliptin

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. ALTRO**



## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

### Trajenta 5 mg compresse rivestite con film Linagliptin

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Trajenta e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Trajenta
3. Come prendere Trajenta
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Trajenta
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Trajenta e a cosa serve**

Trajenta contiene il principio attivo linagliptin, che appartiene a una classe di medicinali denominati "antidiabetici orali". Gli antidiabetici orali sono utilizzati per il trattamento di elevati livelli di zucchero nel sangue. Questi medicinali agiscono aiutando l'organismo a ridurre il livello di zucchero nel sangue.

Trajenta è usato nel 'diabete di tipo 2' negli adulti, se la malattia non può essere adeguatamente controllata con un medicinale antidiabetico orale (metformina o sulfaniluree) o soltanto con la dieta e l'esercizio fisico. Trajenta può essere usato insieme ad altri medicinali antidiabetici, ad esempio metformina, sulfaniluree (ad es. glimepiride, glipizide), empagliflozin o insulina.

È importante che continui a seguire i consigli ricevuti dal medico o dall'infermiere relativamente alla dieta e all'esercizio fisico.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Trajenta**

##### **Non prenda Trajenta**

- se è allergico a linagliptin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

##### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di assumere Trajenta se:

- ha diabete di tipo 1 (l'organismo non produce insulina) o chetoacidosi diabetica (una complicazione del diabete con un elevato livello di zucchero nel sangue, rapida perdita di peso, nausea o vomito). Trajenta non deve essere usato per il trattamento di queste condizioni.
- sta assumendo un medicinale antidiabetico conosciuto come una 'sulfanilurea' (ad es. glimepiride, glipizide), il medico può decidere di ridurre la dose di sulfanilurea se la assume insieme a Trajenta, in modo da evitare che lo zucchero nel sangue raggiunga un livello troppo basso.
- ha avuto reazioni allergiche a qualsiasi altro medicinale che prende per controllare la quantità di zucchero nel sangue.

- ha una malattia del pancreas o l'ha avuta in passato.

Se manifesta sintomi di pancreatite acuta, come mal di stomaco (dolore addominale) persistente e grave, deve consultare un medico.

Se compaiono vesciche sulla pelle, potrebbero essere un segno di una condizione chiamata pemfigoide bolloso. Il medico potrebbe chiederle di interrompere la terapia con Trajenta.

Le lesioni della pelle caratteristiche del diabete sono una complicazione comune di questa malattia. Si consiglia di seguire le raccomandazioni che le sono state date dal medico o dall'infermiere per la cura della pelle e dei piedi.

### **Bambini e adolescenti**

Trajenta non è raccomandato per i bambini e gli adolescenti al di sotto dei 18 anni.

### **Altri medicinali e Trajenta**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, deve informare il medico se sta assumendo medicinali contenenti uno dei seguenti principi attivi:

- Carbamazepina, fenobarbital o fenitoina. Questi possono essere usati per controllare crisi epilettiche o dolore cronico.
- Rifampicina. Questo è un antibiotico usato per trattare infezioni come la tubercolosi.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se Trajenta sia pericoloso per il feto. Pertanto, è preferibile evitare di assumere Trajenta se è in gravidanza.

Non è noto se Trajenta passi nel latte materno umano. Il medico deve prendere la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Trajenta.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Trajenta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

L'assunzione di Trajenta in associazione con medicinali chiamati sulfaniluree e/o insulina può causare livelli troppo bassi di zucchero nel sangue (ipoglicemia), che possono influire sulla capacità di guidare veicoli e utilizzare macchinari o di lavorare senza barriere protettive. Tuttavia potrebbe essere consigliabile controllare con maggior frequenza il glucosio nel sangue per ridurre al minimo il rischio di ipoglicemia, soprattutto in caso di associazione a sulfanilurea e/o insulina

## **3. Come prendere Trajenta**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di Trajenta è una compressa da 5 mg una volta al giorno.

Può assumere Trajenta indipendentemente dal cibo.

Il medico può prescrivere Trajenta in associazione a un altro medicinale antidiabetico orale. Si ricordi di prendere tutti i medicinali come prescritto dal medico in modo da ottenere i risultati migliori per la salute.

### **Se prende più Trajenta di quanto deve**

Se prende più Trajenta di quanto deve, consulti immediatamente il medico.

### **Se dimentica di prendere Trajenta**

- Se dimentica di prendere una dose di Trajenta, la prenda appena se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi l'ora di prendere la dose successiva, salti la dose che aveva dimenticato.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non assuma mai due dosi nello stesso giorno.

### **Se interrompe il trattamento con Trajenta**

Non interrompa il trattamento con Trajenta senza prima consultare il medico. I livelli di zucchero nel sangue potrebbero aumentare quando interrompe il trattamento con Trajenta.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### Alcuni sintomi necessitano di immediata attenzione medica

Deve interrompere il trattamento con Trajenta e consultare immediatamente il medico se avverte i seguenti sintomi dovuti a bassi livelli di zucchero nel sangue: tremore, sudorazione, ansia, visione offuscata, labbra formicolanti, pallore, cambio di umore o confusione (ipoglicemia). L'ipoglicemia (frequenza: molto comune, può riguardare più di 1 persona su 10) è un effetto indesiderato noto quando Trajenta viene assunto con metformina e una sulfanilurea.

Alcuni pazienti hanno avuto reazioni allergiche (ipersensibilità; frequenza non comune, può riguardare fino a 1 persona su 100) durante l'assunzione di Trajenta da solo o in combinazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, che possono essere gravi e possono includere sibilo e respiro corto (iperreattività bronchiale; frequenza non nota, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Alcuni pazienti hanno manifestato eruzione cutanea (frequenza non comune), orticaria (frequenza rara, può riguardare fino a 1 persona su 1.000) e gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola che può causare difficoltà a respirare o a deglutire (angioedema; frequenza rara). Se manifesta uno qualsiasi dei segni di malattia sopra menzionati, interrompa l'assunzione di Trajenta e contatti immediatamente il medico. Il medico può prescrivere un medicinale per trattare la reazione allergica ed un medicinale differente per il diabete.

Alcuni pazienti hanno manifestato infiammazione del pancreas (pancreatite; frequenza rara, può riguardare fino a 1 persona su 1.000) durante l'assunzione di Trajenta da solo o in combinazione con altri medicinali per il trattamento del diabete.

**INTERROMPA** l'assunzione di Trajenta e contatti immediatamente un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- Dolore grave e persistente all'addome (zona dello stomaco), che può interessare la schiena, così come nausea e vomito, poiché potrebbero essere segni di un pancreas infiammato (pancreatite).

Alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati quando assumevano Trajenta da solo o in combinazione con altri medicinali per il trattamento del diabete:

- Comune: aumento dei livelli dell'enzima lipasi nel sangue.
- Non comune: infiammazione di naso o gola (nasofaringite), tosse, stipsi (in combinazione con insulina), aumento dei livelli dell'enzima amilasi nel sangue.
- Raro: vesciche sulla pelle (pemfigoide bolloso).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Trajenta**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister e sul cartone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi Trajenta se nota che la confezione è danneggiata o mostra segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Trajenta**

- Il principio attivo è linagliptin  
Ogni compressa rivestita (compressa) contiene 5 mg di linagliptin
- Gli altri componenti sono  
Nucleo della compressa: Mannitolo, amido pregelatinizzato (mais), amido di mais, copovidone, magnesio stearato  
Film di rivestimento: Ipromellosa, titanio diossido (E171), talco, macrogol (6000), ferro ossido rosso (E172)

### **Descrizione dell'aspetto di Trajenta e contenuto della confezione**

- Trajenta 5 mg compresse sono compresse rotonde rivestite con film del diametro di 8 mm, di colore rosso chiaro, con "D5" impresso su un lato e il logo Boehringer Ingelheim impresso sull'altro.
- Trajenta è disponibile in blister divisibili per dose unitaria di alluminio/alluminio. Le confezioni contengono 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 e 120 x 1 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano in commercio nel suo Paese.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Grecia

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>