

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trajenta 5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg linagliptino (*linagliptinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Tabletės yra 8 mm skersmens, apvalios, šviesiai raudonos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „D5“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* simbolis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Trajenta skirtas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiesiems, kaip dietos ir fizinio krūvio papildymas, siekiant pagerinti glikemijos kontrolę:
kaip monoterapija

- kai netinka metforminas dėl netoleravimo ar jis yra kontraindikuotinas dėl inkstų veiklos sutrikimo;

kaip sudėtinis gydymas

- derinant su kitais vaistiniais preparatais, vartojamais cukriniam diabetui gydyti, įskaitant insuliną, kai pastarieji neužtikrina pakankamos glikemijos kontrolės (žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyrius, kuriuose pateikti duomenys apie įvairius derinius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Linagliptino dozė, vartojama kartą per parą, yra 5 mg. Jeigu gydymas metforminu papildomas linagliptinu, gydymą vartojama metformino doze reikia tęsti ir kartu pradėti gydyti linagliptinu. Linagliptiną derinant su sulfonilurėjos dariniu arba su insulinu, sulfonilurėjos darinio arba insulino dozė gali būti mažinama, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Specialios populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, linagliptino dozę koreguoti nėra būtina.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Farmakokinetikos tyrimai rodo, kad pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, dozę koreguoti nėra būtina, tačiau tokių pacientų gydymo patirties trūksta.

Senyvi pacientai

Atsižvelgiant į amžių, dozę koreguoti nėra būtina.

Vaikų populiacija

Linagliptino saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Tabletes galima gerti valgio metu arba nevalgius bet kuriuo paros metu. Jeigu dozė praleidžiama, ją pacientas turi išgerti tuoj pat, kai tik prisimena. Negalima vartoti dvigubos dozės tą pačią dieną.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

I tipo cukrinio diabeto bei diabetinės ketoacidozės linagliptinu gydyti negalima.

Hipoglikemija

Gydant vien linagliptinu hipoglikemijos dažnis yra panašus kaip vartojant placebo.

Klinikinių tyrimų, kurių metu linagliptinas buvo skiriamas, kaip sudėtinio gydymo dalis, su vaistiniais preparatais, nesukeliantiais hipoglikemijos (metforminu), linagliptino vartojantiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus į dažnį placebo vartojantiems pacientams.

Gydymą sulfonilurėjos dariniu papildžius linagliptinu (foninio gydymo metforminu metu), hipoglikemijos dažnis buvo didesnis nei vartojant placebo (žr. 4.8 skyrių).

Žinoma, kad sulfonilurėjos dariniai ir insulinas sukelia hipoglikemiją, todėl linagliptino ir sulfonilurėjos darinio ir (arba) insulino deriniu patariama gydyti atsargiai. Galima apsvarstyti sulfonilurėjos darinio arba insulino dozės mažinimą (žr. 4.2 skyrių).

Ūminis pankreatitas

DPP-4 inhibitorių vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Linagliptiną vartojusiems pacientams stebėtas ūminis pankreatitas. Saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimo (CARMELINA), kurio stebėjimo periodo mediana siekė 2,2 metus, metu gauta pranešimų apie nepriklausomai pripažintą ūminį pankreatitą, pasireiškusių 0,3 % pacientų, vartojusių linagliptiną, ir 0,1 % pacientų, vartojusių placebo. Pacientai turi būti informuoti apie būdingus ūminio pankreatito simptomus. Jei įtariamas pankreatitas, Trajenta vartojimą reikia nutraukti; jei patvirtinama ūminio pankreatito diagnozė, negalima vėl pradėti vartoti Trajenta. Reikia laikytis atsargumo gydant pacientus, kurie buvo sirgę pankreatitu.

Pūslinis pemfigoidas

Linagliptiną vartojusiems pacientams stebėtas pūslinis pemfigoidas. CARMELINA tyrimo metu buvo gauta pranešimų apie pūslinį pemfigoidą, pasireiškusių 0,2 % pacientų, vartojusių linagliptiną; iš placebo vartojusių pacientų tokių pranešimų negauta. Jei įtariamas pūslinis pemfigoidas, Trajenta vartojimą reikia nutraukti.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai *in vitro*

Linagliptinas silpnai konkurenciniu būdu ir silpnai arba vidutinio stiprumo nuo veikimo mechanizmo priklausomu būdu slopina CYP 3A4 izofermentą, tačiau kitų CYP izofermentų neslopina. CYP izofermentų linagliptinas neindukuoja.

Linagliptinas yra P glikoproteino substratas ir šiek tiek slopina digoksino pernašą, vykstančią tarpininkaujant P glikoproteinui. Remiantis šiais rezultatais bei sąveikos tyrimais *in vivo*, manoma, kad linagliptino ir kitų P glikoproteino substratų sąveikos pasireikšti neturėtų.

Sąveikos tyrimai *in vivo*

Kitų vaistinių preparatų poveikis linagliptinui

Toliau pateikti klinikiniai duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingos sąveikos su kartu vartotais vaistiniais preparatais rizika yra maža.

Rifampicinas: daugkartinis linagliptino 5 mg dozės vartojimas kartu su stipriai P glikoproteiną ir CYP 3A4 indukuojančiu rifampicinu lėmė linagliptino AUC tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, ir C_{max} sumažėjimą atitinkamai 39,6% ir 43,8% bei DPP-4 slopinimo tuo metu, kai koncentracija mažiausia, sumažėjimą maždaug 30%. Taigi visas linagliptino, vartojamo kartu su stipriai veikiančiais P glikoproteino induktoriais, veiksmingumas gali nepasireikšti, ypač ilgalaikio vartojimo metu. Derinimas su kitais stipriai veikiančiais P glikoproteino ir CYP 3A4 induktoriais, tokiais kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ar fenitoinas, nebuvo tirtas.

Ritonaviras: vieną 5 mg linagliptino dozę išgėrus kartu su stipriai P glikoproteiną ir CYP3A4 slopinančiu ritonaviru daugkartinėmis per burną vartojamomis 200 mg dozėmis, linagliptino AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug du ir tris kartus. Neprisijungusios medžiagos koncentracija, kuri gydymo terapine linagliptino doze metu paprastai būna mažesnė negu 1%, po pavartojimo kartu su ritonaviru padidėjo 4-5 kartus. Linagliptino koncentracijos kraujo plazmoje pusiausvyrinės apykaitos metu modeliavimas, kai kartu vartojama arba nevartojama ritonaviru, rodo, kad ekspozicijos padidėjimas nėra susijęs su kaupimosi padidėjimu. Šie linagliptino farmakokinetikos pokyčiai kliniškai reikšmingais nelaikomi. Taigi kliniškai reikšmingos linagliptino ir kitų P glikoproteino ar CYP3A4 inhibitorių sąveikos pasireikšti neturėtų.

Metforminas: sveikų savanorių, kartu su daugkartinėmis tris kartus per parą geriamomis 850 mg metformino dozėmis vartojusių 10 mg linagliptino dozę kartą per parą, organizme kliniškai reikšmingai linagliptino farmakokinetika nekito.

Sulfonilurėjos dariniai: 5 mg linagliptino pusiausvyros apykaitos farmakokinetikos kartu pavartota viena 1,75 mg glibenklamido (gliburido) dozė nepakeitė.

Linagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Klinikinių tyrimų, kurie aprašyti toliau, metu kliniškai reikšmingo poveikio metformino, gliburido, simvastatino, varfarino, digoksino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai linagliptinas nedarė. Tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis į sąveiką su CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P glikoproteino substratais bei organinių katijonų pernaša (OKP) yra mažas.

Metforminas: daugkartinį 10 mg linagliptino paros dozių vartojimas kartu su OKP substrato metformino 850 mg doze reikšmingo poveikio metformino farmakokinetikai sveikų savanorių organizme neturėjo. Taigi linagliptinas OKP neslopina.

Sulfonilurėjos dariniai: kartu su daugkartinėmis per burną vartojamomis 5 mg linagliptino dozėmis pavartojus vienkartinę per burną vartojamą 1,75 mg glibenklamido (gliburido) dozę, pasireiškė tiek glibenklamido AUC, tiek C_{max} kliniškai nereikšmingas (14%) sumažėjimas. Kadangi glibenklamidą metabolizuoja visų pirma CYP2C9, gauti duomenys paremia išvadą, kad linagliptinas nėra CYP2C9 inhibitorius. Kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais sulfonilurėjos dariniais (pvz., glipizidu, tolbutamidu ar glimepiridu), kurių, kaip ir glibenklamido, eliminacija priklauso daugiausia nuo CYP2C9, neturėtų pasireikšti.

Digoksinas: sveikų savanorių, daugkartinės 5 mg linagliptino paros dozės vartojusių kartu su daugkartinėmis 0,25 mg digoksino dozėmis, organizme poveikio digoksino farmakokinetikai nepasireiškė. Vadinasi, *in vivo* linagliptinas pernašos, vykstančios tarpininkaujant P glikoproteinui, neslopina.

Varfarinas: daugkartinės 5 mg linagliptino paros dozės vienkartinės CYP2C9 substrato S(-) ar R(+) varfarino dozės farmakokinetikos nekeitė.

Simvastatinas: sveikų savanorių organizme daugkartinį linagliptino paros dozių poveikis jautraus CYP3A4 substrato simvastatino farmakokinetikai pusiausvyrinės apykaitos metu buvo minimalus. 6 paras vartojus didesnę už terapinę, t. y. 10 mg, linagliptino paros dozę kartu su 40 mg simvastatino paros doze, simvastatino AUC padidėjo 34%, C_{max} - 10%.

Geriamieji kontraceptikai: kartu su 5 mg linagliptino doze vartojamų levonorgestrelio ar etinilestradiolio farmakokinetika pusiausvyrinės apykaitos metu nekito.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Klinikinių duomenų apie linagliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai nerodo (žr. 5.3 skyrių). Atsargumo sumetimais nėštumo metu linagliptino geriau nevartoti.

Žindymas

Esami farmakokinetikos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad linagliptinas/metabolitai išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems vaikams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo linagliptinu.

Vaisingumas

Linagliptino poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Linagliptinas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pacientus reikia įspėti apie hipoglikemijos riziką, ypač gydant linagliptinu kartu su sulfonilurėjos dariniu ir (arba) insulinu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Bendros placebo kontroliuojamų tyrimų analizės duomenimis, bendras nepageidujamų reiškinių, atsiradusių placebo vartojantiems pacientams, dažnis buvo panašus į dažnį 5 mg linagliptino doze gydomiems pacientams (atitinkamai 63,4 % ir 59,1 %).

Gydymo nutraukimo dėl nepageidujamų reiškinių dažnis placebo vartojantiems pacientams buvo didesnis negu 5 mg linagliptino doze gydomiems pacientams (atitinkamai 4,3 % ir 3,4 %).

Dažniausia nepageidujama reakcija buvo hipoglikemija, kuri pasireiškė 14,8% trilypių deriniu - linagliptinu, metforminu ir sulfonilurėjos dariniu - gydomų pacientų ir 7,6 % gydomų placebo.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu hipoglikemija kaip nepageidujama reakcija pasireiškė 4,9 % linagliptinu gydomų pacientų. 4 % jų pagal intensyvumą buvo lengvos, 0,9 % - vidutinio sunkumo bei 0,1 % - sunkios. Pacientams, atsitiktinių imčių būdu atrinktiems gydyti linagliptinu, dažniau pasireiškė pankreatitas (7 atvejai iš 6 580 linagliptinu gydytų pacientų, palyginti su 2 atvejais iš 4 383 placebo vartojusių pacientų).

Nepageidujamų reakcijų santrauka lentelėje

Dėl foninio gydymo įtakos nepageidujamoms reakcijoms (pvz., hipoglikemijai), nepageidujamos reakcijos buvo išanalizuotos pagal atitinkamą gydymo būdą (monoterapija, gydymo metforminu papildymas, gydymo metforminu bei sulfonilurėjos darinio deriniu papildymas ir gydymo insulinu papildymas).

Placebu kontroliuojami tyrimai apėmė tyrimus, kurių metu linagliptinas buvo vartojamas:

- trumpalaikiai, ne ilgesnei kaip 4 savaitių monoterapijai;
- ≥ 12 savaitių trukmės monoterapijai;
- gydymui metforminu papildyti;
- gydymui metformino ir sulfonilurėjos darinio deriniu papildyti;

- gydymui metforminu ir empagliflozinu papildyti;
- gydymui insulinu su metforminu arba be jo papildyti.

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios dvigubai aklų tyrimų metu pacientams, 5 mg linagliptino dozę vartojusiems monoterapijai ar gydymui papildyti, yra suklasifikuotos pagal organų sistemų klases (OSK) bei MedDRA siūlomus terminus ir išvardytos toliau esančioje lentelėje (žr. 1 lentelę).

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai reti ($< 1/10\,000$) arba dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, 5 mg linagliptino paros dozę vartojusiems monoterapijai arba gydymui papildyti, remiantis klinikinių tyrimų duomenimis bei duomenimis, gautais vaistinį preparatą pateikus į rinką

Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
Infekcijos ir infestacijos	
Nazofaringitas	nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Padidėjęs jautrumas (pvz., padidėjęs bronchų reaktyvumas)	nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Hipoglikemija ¹	labai dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kosulys	nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Pankreatitas	retas [#]
Vidurių užkietėjimas ²	nedažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Angioneurozinė edema*	retas
Dilgėlinė*	retas
Išbėrimas*	nedažnas
Pūslinis pemfigoidas	retas [#]
Tyrimai	
Padidėjęs amilazės aktyvumas	nedažnas
Padidėjęs lipazės aktyvumas**	dažnas

* Remiantis duomenimis, gautais vaistinį preparatą pateikus į rinką

** Remiantis klinikiniuose tyrimuose pastebėtu lipazės aktyvumo padidėjimu $>3x$ virš VNR

Remiantis *Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimu (CARMELINA)*, išsamiau žr. toliau.

¹ Nepageidaujama reakcija stebėta skiriant kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu

² Nepageidaujama reakcija stebėta skiriant kartu su insulinu

Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimas (CARMELINA)

CARMELINA tyrimo metu buvo vertinamas linagliptino saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams, palyginti su placebo, pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu ir turintiems padidintą su ŠKS susijusią riziką, kurią parodė nustatyta makrovaskulinė arba inkstų liga anamnezėje (žr. 5.1 skyrių). Šiame tyrime dalyvavo 3 494 pacientai, kurie buvo gydomi linagliptinu (5 mg), ir 3 485 pacientai, gydomi placebo. Abu gydymo režimai buvo skiriami papildomai prie standartinio gydymo, taikomo atsižvelgiant į regionui nustatytą HbA_{1c} normą ir su ŠKS susijusius rizikos veiksnius. Bendrasis nepageidaujamų reiškinių ir sunkių nepageidaujamų reiškinių, pasireiškusių linagliptiną vartojusiems pacientams, dažnis buvo panašus į pacientų, vartojusių placebo. Šiuo tyrimu gauti saugumo duomenys atitiko anksčiau nustatytą linagliptino saugumo profilį.

Iš gydytos populiacijos gauta pranešimų apie sunkius hipoglikemijos atvejus (kai reikėjo pagalbos), kurie pasireiškė 3 % pacientų, vartojusių linagliptiną, ir 3,1 % pacientų, vartojusių placebo. Pacientams, pradinio vertinimo metu vartojusiems sulfonilurėją, sunkios hipoglikemijos dažnis siekė 2 % linagliptino grupėje ir 1,7 % placebo grupėje. Pacientams, pradinio vertinimo metu vartojusiems insuliną, sunkios hipoglikemijos dažnis siekė 4,4 % linagliptino grupėje ir 4,9 % placebo grupėje.

Per visą tyrimo stebėjimo periodą gauta pranešimų apie ūminį pankreatitą (įvertinimą atliko nepriklausomas vertinimo komitetas), pasireiškusių 0,3 % pacientų, vartojusių linagliptiną, ir 0,1 % pacientų, vartojusių placebo.

Tyrimo CARMELINA metu gauta pranešimų apie pūslinį pemfigoidą, pasireiškusių 0,2 % pacientų, vartojusių linagliptiną; iš placebo vartojusių pacientų tokių pranešimų negauta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu vienkartinę ne didesnę kaip 600 mg linagliptino dozę (ekvivalentišką 120 kartų didesnei už rekomenduojamą dozę) sveiki asmenys paprastai toleruodavo gerai. Patirties vartojant didesnes negu 600 mg dozes nėra.

Gydymas

Perdozavimo atveju reikia imtis įprastinių palaikomųjų gydymo priemonių, pvz., pašalinti iš virškinimo trakto neabsorbuotą vaistinio preparato dalį, pradėti klinikinę stebėseną, prireikus imtis klinikinių gydymo priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - vaistai diabetui gydyti, dipeptidilpeptidazės 4 (DDP-4) inhibitoriai, ATC kodas - A10BH05.

Veikimo mechanizmas

Linagliptinas yra fermento DPP-4 (dipeptidilpeptidazės 4, EC 3.4.14.5), kuris dalyvauja inaktyvinant inkrecinius hormonus GLP-1 (į gliukagoną panašų peptidą 1) ir GIP (nuo gliukozės priklausomą insulinotropinį polipeptidą 1), inhibitorius. Šiuos hormonus DPP-4 fermentas greitai suskaldo. Abu inkreciniai hormonai dalyvauja gliukozės homeostazės fiziologinėje reguliacijoje. Šiek tiek inkrecinių hormonų išskiriama per visą dieną, pavalgius jų kiekis tučtuojau padidėja. GLP-1 ir GIP didina

insulino biosintezę kasos beta ląstelėse ir išskyrimą iš jų tiek esant normaliam, tiek padėjusiam gliukozės kiekiui kraujyje. Be to, GLP-1 mažina gliukagono išsiskyrimą iš kasos alfa ląstelių, todėl mažėja gliukozės gamyba kepenyse. Linagliptinas labai veiksmingai laikinai prisijungia prie DPP-4 ir tai lemia ilgalaikį aktyvių inkrecinių hormonų kiekio didėjimą ir jų buvimo prailginimą. Linagliptinas, priklausomai nuo gliukozės kiekio, insulino sekreciją didina, o gliukagono išsiskyrimą mažina, dėl to pagerėja visa gliukozės homeostazė. Prie DPP-4 linagliptinas prisijungia selektyviai, jo selektyvumas yra > 10 000 kartų didesnis negu DPP-8 ar DPP-9 aktyvumas *in vitro*.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Atlikti 8 III fazės atsitiktinių imčių kontroliuojami klinikiniai tyrimai, kuriuose dalyvavo 5 239 pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu, iš kurių 3 319 buvo gydomi linagliptinu, siekiant įvertinti jo veiksmingumą ir saugumą. 929 šių tyrimų metu linagliptinu gydyti pacientai buvo 65 metų arba vyresni. 1 238 linagliptinu gydomiems pacientams buvo nesunkus inkstų funkcijos sutrikimas, 143 - vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas. Kartą per parą vartojamas linagliptinas kliniškai reikšmingai pagerino glikemijos kontrolę, nesukeldamas kliniškai reikšmingo kūno svorio pokyčio. Visų pogrupių tiriamiesiems, įskaitant sugrupuotus pagal lytį, amžių, inkstų funkcijos sutrikimą ir kūno masės indeksą (KMI), glikozilinto hemoglobino A_{1c} (HbA_{1c}) kiekio sumažėjimas buvo panašus. Didelis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo susijęs su didesniu HbA_{1c} kiekio sumažėjimu. Visų tyrimų metu HbA_{1c} kiekio sumažėjimas pacientams azijiečiams ir pacientams baltaodžiams skyrėsi reikšmingai (atitinkamai 0,8% ir 0,5%).

Monoterapija linagliptinu pacientams, kurie netinkami gydyti metforminu

Monoterapijos linagliptinu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami 24 savaičių trukmės dvigubai aklu, placebo kontroliuojamu tyrimu. Gydant kartą per parą vartojama 5 mg linagliptino doze pacientams, kurių pradinis HbA_{1c} kiekis buvo maždaug 8%, reikšmingai pagerėjo HbA_{1c} kiekis (-0,69%, palyginti su sukeltu placebo). Be to, gydant linagliptinu, palyginti su placebo, reikšmingai pagerėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (GKPN) bei antrą valandą po valgio (GKPV). Linagliptinu gydomiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus į dažnį placebo vartojusiems pacientams.

Monoterapijos linagliptinu veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymas metforminu netinka dėl netoleravimo arba kurių juo gydyti negalima dėl inkstų funkcijos sutrikimo, buvo tirtas ir dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo 18 savaičių trukmės tyrimo metu. Linagliptinas reikšmingai pagerino HbA_{1c} kiekį (-0,57%, palyginti su placebo), palyginti su vidutiniu pradiniu 8,09% HbA_{1c} kiekiu. Be to, gydant linagliptinu, palyginti su placebo, reikšmingai pagerėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (GKPN). Linagliptinu gydomiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus į dažnį placebo vartojusiems pacientams.

Gydymo metforminu papildymas linagliptinu

Linagliptino ir metformino derinio veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo 24 savaičių trukmės tyrimo metu. Linagliptinas reikšmingai sumažino HbA_{1c} kiekį (-0,64%, palyginti su placebo), palyginti su vidutiniu pradiniu 8% kiekiu. Be to, gydant linagliptinu, palyginti su placebo, reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (GKPN) bei antrą valandą po valgio (GKPV). Linagliptinu gydomiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus į dažnį placebo vartojusiems pacientams.

Gydymo metformino ir sulfonilurėjos darinio deriniu papildymas linagliptinu

Linagliptino 5 mg paros dozės, palyginti su placebo, veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymas metformino ir sulfonilurėjos darinio deriniu nebuvo pakankamai veiksmingas, buvo tirtas placebo kontroliuojamo 24 savaičių trukmės tyrimo metu. Linagliptinas reikšmingai pagerino HbA_{1c} kiekį (-0,62%, palyginti su placebo), lyginant su vidutiniu pradiniu 8,14% HbA_{1c} kiekiu. Be to, gydant linagliptinu, palyginti su placebo, reikšmingai pagerėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (GKPN) bei antrą valandą po valgio (GKPV).

Metformino ir empagliflozino derinio papildymas linagliptinu

Pacientams, kuriems gydymas metforminu ir empagliflozino (10 mg (n = 247) arba 25 mg (n = 217)) nepakankamai kontroliavo glikemiją, 24 savaičių gydymas papildžius 5 mg linagliptino sąlygojo

koreguoto HbA_{1c} vidurkio sumažėjimą nuo pradinio lygio atitinkamai -0,53% (reikšmingas skirtumas lyginant su papildymu placebo -0,32% (PI 95% -0,52, -0,13) ir -0,58% (reikšmingas skirtumas lyginant su papildymu placebo -0,47% (PI 95% -0,66; -0,28). Tikslinį HbA_{1c} <7% lygį pasiekė statistiškai reikšmingai didesnė dalis pacientų, kurių pradinis HbA_{1c} buvo ≥7,0% ir kurie buvo gydyti 5 mg linagliptino, palyginti su placebo.

Gydymo insulinu papildymas linagliptinu

Dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų, 24 savaičių trukmės tyrimu įvertintas gydymo vien insulinu ar insulino deriniu su metforminu ir (arba) pioglitazonu papildymo 5 mg linagliptino efektyvumas ir saugumas. Linagliptinas reikšmingai sumažino HbA_{1c} (-0,65% palyginti su placebo), palyginti su vidutiniu pradiniu HbA_{1c} 8,3 % kiekiu. Be to, vartojant linagliptino, palyginti su placebo, reikšmingai sumažėjo gliukozės kiekis plazmoje nevalgius (GKPN) ir palyginti su placebo, didesnė dalis pacientų pasiekė < 7,0% tikslinį HbA_{1c}. Tai buvo pasiekta, esant stabiliai insulino dozei (40,1 TV). Tiriamųjų pacientų svoris grupėse reikšmingai nesiskyrė. Poveikis plazmos lipidams buvo nedidelis. Pastebėtas hipoglikemijos atvejų skaičius gydytiems linagliptinu ar vartojusiems placebo pacientams buvo panašus (22,2% linagliptinui; 21,2% placebo).

Gydymo metforminu papildymas linagliptinu arba glimepiridu (24 mėnesių tyrimo duomenys)

Tyrimo, kuriuo buvo lyginamas gydymo metforminu papildymo linagliptino 5 mg paros doze arba glimepiridu (vidutinė dozė - 3 mg) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems monoterapija metforminu glikemiją kontroliavo nepakankamai, metu linagliptinu gydomiems pacientams vidutinis HbA_{1c} kiekio sumažėjimas buvo -0,16% (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 7,69 %), glimepiridu gydomiems pacientams - -0,36 % (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 7,69%), vidutinis gydymo skirtumas - 0,20% (97,5% PI: 0,09; 0,299). Linagliptinu gydomos grupės pacientams hipoglikemijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis (7,5%) negu glimepiridu gydomos grupės pacientams (36,1%). Linagliptinu gydomų pacientų vidutinis kūno svoris, palyginti su pradiniu, reikšmingai sumažėjo, glimepiridu gydomų pacientų reikšmingai padidėjo (atitinkamai -1,39 kg ir +1,29 kg).

Gydymo papildymas linagliptinu pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas.

12 savaičių placebo kontroliuojamo tyrimo (foninis gydymas buvo stabilus) ir 40 savaičių placebo kontroliuojamo tęstinio tyrimo (foninį gydymą buvo leista reguliuoti) duomenys

Linagliptino veiksmingumas ir saugumas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriuos vargino sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, buvo nustatinėtas dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų 12 savaičių tyrimu, kurio metu foninis glikemijos gydymas buvo stabilus. Daugumai pacientų (80,5%) foninis gydymas buvo taikomas vien insulinu arba insulino deriniu su geriamaisiais antidiabetiniais preparatais, tokiais kaip sulfonilurėjos dariniai, glinidas ir pioglitazonas. Tęstinio 40 savaičių tyrimo metu buvo leista reguliuoti foninį antidiabetinį gydymą.

Linagliptinas reikšmingai sumažino HbA_{1c} kiekį (-0,59%, palyginti su placebo, po 12 savaičių gydymo), lyginant su vidutiniu pradiniu HbA_{1c} 8,2% kiekiu. Po 52 gydymo savaičių linagliptino, palyginti su placebo, sukėlto HbA_{1c} kiekio sumažėjimo skirtumas buvo -0,72%.

Gydomų grupių pacientų kūno svoris reikšmingai nesiskyrė. Linagliptinu gydomiems pacientams dėl besimptomios hipoglikemijos reiškiniių padažnėjimo hipoglikemijos dažnis buvo didesnis negu vartojantiems placebo. Sunkių hipoglikemijos reiškiniių dažnis tarp grupių nesiskyrė.

Senyvo amžiaus žmonių (70 metų ir vyresnių), sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, gydymo papildymas linagliptinu

Linagliptino veiksmingumas ir saugumas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems senyvo amžiaus (70 metų ir vyresniems) žmonėms buvo vertintas dvigubai aklų 24 savaičių trukmės tyrimu. Foninis gydymas buvo taikomas metforminu ir (arba) sulfonilurėjos dariniais ir (arba) insulinu. Pirmųjų 12 savaičių foninio antidiabetinio gydymo vaistinėmis preparatais dozavimas išliko stabilus, po to buvo leidžiama dozės koreguoti. Linagliptinas reikšmingai pagerino HbA_{1c} kiekį (-0,64%, palyginti su placebo, po 24 savaičių gydymo), lyginant su vidutiniu pradiniu HbA_{1c} 7,8% kiekiu. Be to, gydant linagliptinu, palyginti su placebo, reikšmingai pagerėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (GKPN). Gydomų grupių pacientų kūno svoris reikšmingai nesiskyrė.

Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimas (CARMELINA)

CARMELINA buvo atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 6 979 pacientai, sergantys 2 tipo diabetu ir turintys padidintą su ŠKS susijusią riziką, kurią parodė nustatyta makrovaskulinė arba inkstų liga anamnezėje. Pacientai vartojo 5 mg linagliptino (3 494) arba placebo (3 485), šiuos vaistinius preparatus skiriant papildomai prie standartinio gydymo, taikomo atsižvelgiant į regionui nustatytą HbA_{1c} normą, su ŠKS susijusius rizikos veiksnius ir inkstų ligą. Tyrimo populiaciją sudarė 1 211 (17,4 %) pacientų, kurių amžius buvo ≥ 75 metų, ir 4 348 (62,3 %) pacientai, kurių sutrikusi inkstų funkcija. Maždaug 19 % populiacijos aGFG buvo nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min./1,73 m², 28 % populiacijos aGFG buvo nuo ≥ 30 iki < 45 ml/min./1,73 m², o 15 % aGFG buvo < 30 ml/min./1,73 m². HbA_{1c} vidurkis pradinio vertinimo metu siekė 8 %.

Tyrimo struktūra sudaryta siekiant parodyti ne prastesnį rezultatą, vertinant pagal pagrindinę sudėtinę vertinamąją baigtį (poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai), kurią sudarė pirmosios mirties dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis, atvejis, arba nemirtinas miokardo infarktas (MI), arba nemirtinas insultas (3P-MACE). Poveikio inkstams sudėtinė vertinamoji baigtis apibūdinta kaip mirtis dėl inkstų ligos, ilgalaikė galutinės stadijos inkstų liga arba ilgalaikis aGFG sumažėjimas 40 % arba daugiau.

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 2,2 metai, linagliptinas, jo skiriant kartu su įprastu gydymu, didžiųjų nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių arba su inkstais susijusių išeičių rizikos nedidino. Lyginant su įprastu 2 tipo diabeto gydymu be linagliptino, hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos, kuri buvo papildoma vertinamoji baigtis (įvertinimą atliko nepriklausomas vertinimo komitetas), padidėjimo nestebėta (žr. 2 lentelę).

2 lentelė Su širdimi ir kraujagyslėmis bei inkstais susijusios išeitys pagal gydymo grupę CARMELINA tyrimo metu

	Linagliptinas 5 mg		Placebas		Rizikos santykis
	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	(95 % PI)
Pacientų skaičius	3 494		3 485		
Pirminis ŠKS sudėtinis kriterijus (mirtis dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis, nemirtinas MI, nemirtinas insultas)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Antrinis inkstų sudėtinis kriterijus (su inkstais susijusi mirtis, GILS, ilgalaikis 40 % aGFG sumažėjimas)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mirštamumas dėl bet kurios priežasties	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48	0,98 (0,84; 1,13)
Mirtis dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo	209 (6)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,9 (0,74; 1,08)

* SPM = sutartiniai pacientų metai

** Neprastesnio rezultato testas, skirtas parodyti, kad viršutinė 95 % PI rizikos santykio riba yra mažesnė kaip 1,3

Analizuojant albuminurijos progresavimą (pokyti iš normoalbuminurijos į mikroalbuminuriją ar makroalbuminuriją arba iš mikroalbuminurijos į makroalbuminuriją), apskaičiuotas rizikos santykis siekė 0,86 (95 % PI 0,78; 0,95) linagliptiną lyginant su placebo.

Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (CAROLINA)

CAROLINA buvo atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo su 6 033 pacientai, sergantys ankstyvuoju 2 tipo cukriniu diabetu ir turintys padidintą su ŠKS susijusią riziką arba nustatytą komplikacijų. Pacientai vartojo 5 mg linagliptino (3 023) arba 1-4 mg glimepirido (3 010), šiuos vaistinius preparatus skiriant papildomai prie standartinio gydymo (įskaitant foninį gydymą metforminu, kuris taikytas 83 % pacientų), taikomo atsižvelgiant į regionui nustatytą HbA_{1c} normą ir su ŠKS susijusius rizikos veiksnius. Tyrimo populiacijos amžiaus vidurkis siekė 64 metus ir tyrime dalyvavo 2 030 (34 %) pacientų, kurių amžius buvo ≥ 70 metų. Tyrimo populiaciją sudarė 2 089 (35 %) pacientai, sirgę širdies ir kraujagyslių liga, ir 1 130 (19 %) pacientų, kurių sutrikusi inkstų funkcija (aGFG < 60 ml/min./1,73 m² pradinio vertinimo metu). HbA_{1c} vidurkis pradinio vertinimo metu siekė 7,15 %.

Tyrimas buvo skirtas įrodyti ne prastesnį rezultatą, vertinant pagal pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį (poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai), kurią sudarė pirmasis mirties dėl priežasčių, susijusių su

širdies ir kraujagyslių ligomis, atvejais, arba nemirtinas miokardo infarktas (MI), arba nemirtinas insultas (3P-MACE).

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 6,25 metų, linagliptinas pagrindinių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių rizikos (žr. 3 lentelę), palyginti su glimepiridu, nedidino. Nuoseklūs rezultatai gauti nepriklausomai nuo to, ar pacientai vartojo metforminą, ar ne.

3 lentelė Pagrindiniai širdies ir kraujagyslių reiškiniai (MACE) ir mirštamumas pagal gydymo grupę CAROLINA tyrimo metu

	Linagliptinas 5 mg		Glimepiridas (1-4 mg)		Rizikos santykis (95 % PI)
	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	
Pacientų skaičius	3 023		3 010		
Pirminis ŠKS sudėtinis kriterijus (mirtis dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis, nemirtinas MI, nemirtinas insultas)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mirštamumas dėl bet kurios priežasties	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Mirtis dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo (HŠN)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* SPM = sutartiniai pacientų metai

** Neprastesnio rezultato testas, skirtas parodyti, kad viršutinė 95 % PI rizikos santykio riba yra mažesnė kaip 1,3

Visą gydymo laikotarpį (gydymo laiko mediana siekė 5,9 metų) pacientų, patyrusių vidutinio sunkumo arba sunkią hipoglikemiją, rodiklis linagliptino grupėje buvo 6,5 %, palyginti su 30,9 % glimepirido grupėje; sunki hipoglikemija ištiko 0,3 % pacientų, vartojusių linagliptiną, palyginti su 2,2 % pacientų, vartojusių glimepiridą.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti linagliptino rezultatus tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis 2 tipo cukrinio diabeto indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Linagliptino farmakokinetika plačiai buvo tirta sveikų savanorių ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme. 5 mg dozė išgėrusių sveikų savanorių ar pacientų organizme linagliptino absorbcija buvo greita, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsirado po 1,5 val. (T_{max} vidurkis).

Linagliptino koncentracijos mažėjimas kraujo plazmoje yra trifazis, galutinės fazės metu pusinės eliminacijos laikas yra ilgas (galutinė linagliptino pusinė eliminacija trunka ilgiau negu 100 val.) ir

daugiausiai priklauso nuo įsotinamojo, tvirto prisijungimo prie DPP-4, o vaistinio preparato kaupimuisi organizme įtakos nedaro. Linagliptino kaupimosi efektyvus laikas, nustatytas daugkartinių 5 mg dozių vartojimo metu, yra maždaug 12 val. Vartojant po vieną 5 mg linagliptino dozę per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po trečiosios dozės pavartojimo. 5 mg dozę vartojant tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, linagliptino AUC būna maždaug 33% didesnis negu po pirmosios dozės pavartojimo. Atskirų ir to paties paciento organizme linagliptino AUC variacijos koeficientas buvo mažas (atitinkamai 12,6% ir 28,5%). Dėl nuo koncentracijos priklausomo linagliptino prisijungimo prie DPP-4 linagliptino farmakokinetika, remiantis bendra ekspozicija, nėra tiesinė: bendro linagliptino AUC didėja mažiau negu dozei proporcingai, neprisijungusio linagliptino AUC – griežtai proporcingai dozės dydžiui. Sveikų asmenų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme linagliptino farmakokinetika paprastai buvo panaši.

Absorbcija

Absolūtus linagliptino biologinis prieinamumas yra maždaug 30%. Labai riebus maistas kartu pavartoto linagliptino laiką iki tol, kol koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, pailgino 2 val. ir C_{max} sumažino 15%, tačiau $AUC_{0-72 \text{ val.}}$ poveikio nedarė. Kliniškai reikšmingas poveikis C_{max} ir T_{max} nėra tikėtinas, todėl linagliptino galima gerti valgio metu arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Sveikų asmenų organizme į veną suleistos 5 mg linagliptino dozės vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, dėl prisijungimo prie audinių yra maždaug 1 110 litrų. Tai rodo, kad linagliptinas plačiai pasiskirsto audiniuose. Linagliptino prisijungimas prie kraujo plazmos baltymų priklauso nuo jo koncentracijos kraujyje: jei koncentracija yra 1 nmol/l, prisijungia maždaug 99%, jei ≥ 30 nmol/l - 75-89%. Tai rodo, kad prisijungimas prie DPP-4 įsotinamas didėjant linagliptino koncentracijai kraujyje. Kai koncentracija didelė ir prisijungimas prie DPP-4 visiškai įsotintas, prie kitokių (ne DPP-4) kraujo plazmos baltymų linagliptino prisijungė 70-80%, o neprisijungusių kraujo plazmoje buvo 30-20%.

Biotransformacija

Išgėrus 10 mg [^{14}C] linagliptino dozę, maždaug 5% radioaktyvumo iš organizmo išsiskyrė su šlapimu. Metabolizmas linagliptino eliminacijai nėra toks svarbus. Vieno svarbiausio metabolito santykinė 13,3% ekspozicija buvo nustatyta tada, kai linagliptino apykaita buvo pusiausvyrinė, tačiau farmakologiškai šis metabolitas yra neveiklus, todėl neprideda prie linagliptino sukeliama DPP-4 slopinimo kraujo plazmoje.

Eliminacija

Iš sveikų savanorių, išgėrusių 10 mg [^{14}C] linagliptino dozę, organizmo maždaug 85% pavartoto radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (80%) ir šlapimu (5%) per 4 paras. Klirensas inkstuose tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, buvo 70 ml/min.

Specialios populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Daugkartinių 5 mg linagliptino dozių farmakokinetika pacientų, sergančių įvairaus sunkumo lėtiniu inkstų nepakankamumu, palyginti su kontrolinės grupės asmenų, kurių inkstų funkcija normali, organizme buvo tirta atviruoju būdu atliekamo tyrimo metu. Tyrime dalyvavo pacientai, kurių inkstų nepakankamumo sunkumas buvo suklasifikuotas, atsižvelgiant į kreatinino klirensą, į lengvą (nuo 50 iki < 80 ml/min.), vidutinio sunkumo (nuo 30 iki < 50 ml/min.) ir sunkų (< 30 ml/min.), bei hemodializuojami pacientai, kuriems buvo galutinė inkstų ligos stadija (GILS). Be to, farmakokinetika pacientų, kuriems yra 2 tipo cukrinis diabetas ir sunkus inkstų nepakankamumas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), organizme buvo lyginta su farmakokinetika 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme. Kreatinino klirensas buvo vertintas atsižvelgiant į su šlapimu išsiskyrusio kreatinino kiekį per 24 val. po pavartojimo arba kreatinino kraujo serume kiekį, apskaičiuotą pagal *Cockcroft-Gault* formulę $KrCl = (140 - \text{amžius}) \times \text{kūno svoris} / 72 \times \text{kreatinino kiekis kraujo serume}$ [x 0,85 moterims], kai amžius nurodomas metais, kūno svoris – kilogramais, kreatinino kiekis kraujo serume – mg/dl. Pacientų, sergančių lengvu inkstų nepakankamumu,

organizme linagliptino ekspozicija tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, buvo panaši į ekspoziciją sveikų asmenų organizme. Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu, organizme ekspozicija buvo maždaug 1,7 karto didesnė negu kontrolinės grupės tiriamųjų. 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme ekspozicija buvo maždaug 1,4 karto didesnė negu 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Pacientų, kuriems yra GILS, organizme apskaičiuotas linagliptino AUC tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, rodo, kad asmenų, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme ekspozicija yra panaši. Be to, nėra tikėtina, kad linagliptino kiekį, kuris yra reikšmingas gydant, būtų galima pašalinti hemodialize ar peritonite dialize. Taigi pacientams, kuriems yra bet kokio sunkumo inkstų nepakankamumas, dozę koreguoti nėra būtina.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Cukriniu diabetu nesergančių pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (pagal *Child-Pugh* klasifikaciją), organizme po daugkartinių 5 mg dozių vartojimo linagliptino AUC ir C_{max} vidurkiai buvo panašūs į nustatytus atitinkamos kontrolinės grupės tiriamųjų organizme. Cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, joks linagliptino dozės koregavimas nesiūlomas.

Kūno masės indeksas (KMI)

Priklausomai nuo KMI dozę keisti nėra būtina. I ir II fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, KMI kliniškai reikšmingos įtakos linagliptino farmakokinetikai nedaro. Prieš vaistinio preparato registraciją klinikiniai tyrimai buvo atlikti su pacientais, kurių KMI buvo ne didesnis kaip 40 kg/m².

Lytis

Priklausomai nuo lyties dozę keisti nėra būtina. I ir II fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis kliniškai reikšmingos įtakos linagliptino farmakokinetikai nedaro.

Senyvi pacientai

Ne vyresniems kaip 80 metų pacientams priklausomai nuo amžiaus dozę keisti nėra būtina, kadangi I ir II fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenys rodo, kad amžius kliniškai reikšmingos įtakos linagliptino farmakokinetikai nedaro. Senyvų (iš 65-80 metų pacientų grupės seniausi pacientai buvo 78 metų) asmenų kraujo plazmoje koncentracija buvo panaši į jaunesnių.

Vaikų populiacija

2 fazės pediatrijo tyrimo metu buvo tiriama 1 mg ir 5 mg linagliptino farmakokinetika ir farmakodinamika 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių, kurių amžius buvo nuo ≥ 10 metų iki < 18 metų, organizmuose. Gauti farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenys atitiko suaugusiųjų organizmuose nustatytus duomenis. 5 mg linagliptino dozė buvo pranašesnė už 1 mg, vertinant pagal DDP-4 slopinimą (72%, palyginti su 32%, $p = 0,0050$) ir pagal kiekybiškai didesnę koreguoto vidutinio HbA_{1c} pokyčio nuo pradinės vertės sumažėjimą (-0,63%, palyginti su -0,48%, nereikšminga). Dėl riboto duomenų pobūdžio šiuos rezultatus reikia vertinti atsargiai.

Rasė

Priklausomai nuo rasės dozę keisti nėra būtina. Bendra turimų farmakokinetikos, įskaitant farmakokinetiką europidų, ispanų, afrikiečių ir azijiečių organizme, duomenų analizė rodo, kad rasė akivaizdaus poveikio linagliptino koncentracijai kraujo plazmoje nedaro. Be to, specialiais I fazės tyrimais nustatyta, kad linagliptino farmakokinetiką sveikų savanorių japonų, kinų ir europidų organizme yra panaši.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pelėms ir žiurkėms duodant kartotines linagliptino dozes, kurių ekspozicija daugiau negu 300 kartų viršijo ekspoziciją žmogui, didžiausias toksinis poveikis nustatytas kepenims, inkstams ir virškinimo traktui.

Poveikis žiurkių reprodukcijos organams, skydliaukei bei limfoidiniams organams pasireiškė tada, kai ekspozicija buvo 1 500 kartų didesnė už ekspoziciją žmogui. Šunims duodant vidutinio stiprumo

dozes, nustatyta stiprių pseudoalerginių reakcijų, sukėlusių širdies ir kraujagyslių pokyčių, kurie buvo laikomi specifiniais šunims. *Cynomolgus* beždžionėms, kurių organizme ekspozicija buvo daugiau negu 450 kartų didesnė negu žmogaus, nustatytas toksinis poveikis kepenims, inkstams, skrandžiui, reprodukcijos organams, užkrūčio liaukai, blužniai ir limfmazgiams. Kai ekspozicija buvo daugiau negu 100 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme, šioms beždžionėms pagrindinis poveikis buvo skrandžio dirginimas.

Linagliptino ir svarbiausio jo metabolito galimo genotoksiškumo nenustatyta.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis per burną vartojamo preparato kancerogeniškumo žiurkėmis ar pelių patinams neparodė. Nustatytas reikšmingai didesnis piktybinės limfomos dažnis tik pelių patelėms duodant didžiausią tirtą dozę (200 kartų viršijančią ekspoziciją žmogaus organizme) žmogui reikšmingu nelaikomas (paaiškinimas: jis priklauso ne nuo gydymo, bet nuo to, kad pradinis dažnis yra labai nepastovus). Remiantis šiais tyrimais, nerimauti dėl kancerogeniškumo žmogui nereikia.

Nepageidaujamo poveikio nesukelianti dozė (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) žiurkių vaisingumui, ankstyvam embrionų vystymuisi ir nesukelianti teratogeniškumo, buvo > 900 kartų didesnė už ekspoziciją terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Nepageidaujamo toksinio poveikio nesukelianti dozė (NOAEL) vaikingoms žiurkėms, jų embrionams, vaisiams ir jaunikliams, buvo 49 kartus didesnė už ekspoziciją terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Triušiams, kurių organizme ekspozicija buvo > 1 000 kartų didesnė už ekspoziciją žmogui, teratogeninio poveikio nenustatyta. Toksinio poveikio nesukelianti dozė triušių embrionams ir vaisiams buvo 78 kartus, vaikingoms triušių patelėms 2,1 karto didesnė už ekspoziciją terapinę dozę vartojančio žmogaus organizme. Taigi manoma, jog terapinė linagliptino ekspozicija poveikio žmogaus reprodukcijai neturėtų daryti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Manitolis

Pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų)

Kukurūzų krakmolos

Kopovidonas

Magnio stearatas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė

Titano dioksidas (E 171)

Talkas

Makrogolis (6000)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Perforuotos dalomosios Al/Al lizdinės plokštelės dėžutėse, kuriose yra 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 arba 120 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. rugpjūčio 24 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. kovo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Graikija

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trajenta 5 mg plėvele dengtos tabletės
Linagliptinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 5 mg linagliptino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 x 1 plėvele dengtų tablečių
14 x 1 plėvele dengtų tablečių
28 x 1 plėvele dengtos tabletės
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
56 x 1 plėvele dengtos tabletės
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
84 x 1 plėvele dengtos tabletės
90 x 1 plėvele dengtų tablečių
98 x 1 plėvele dengtos tabletės
100 x 1 plėvele dengtų tablečių
120 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki /EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Trajenta 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS (PERFORUOTOS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Trajenta 5 mg tabletės
Linagliptinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Trajenta 5 mg plėvele dengtos tabletės Linagliptinas (*Linagliptinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Trajenta ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Trajenta
3. Kaip vartoti Trajenta
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Trajenta
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Trajenta ir kam jis vartojamas

Veiklioji Trajenta medžiaga yra linagliptinas. Jis priklauso vaistų, vadinamų geriamaisiais antidiabetiniais preparatais, grupei. Geriamieji antidiabetiniai preparatai vartojami gydant nuo didelio cukraus kiekio kraujyje. Jie padeda organizmui sumažinti cukraus kiekį kraujyje.

Trajenta vartojamas suaugusių žmonių 2 tipo cukriniam diabetui gydyti, jeigu gydymas vienu geriamuoju antidiabetiniu preparatu (metforminu arba sulfonilurėjos dariniu) kartu su dieta ir fiziniu krūviu tinkamai ligos nekontroliuoja. Trajenta galima vartoti kartu su kitais antidiabetiniais vaistais, pvz., metforminu, sulfonilurėjos dariniu (pvz., glimepiridu, glipizidu), empagliflozinu ar insulinu.

Svarbu, kad laikytumėtės Jūsų gydytojo ar slaugytojo duotų patarimų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Trajenta

Trajenta vartoti negalima

- jeigu yra alergija linagliptinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Trajenta, jeigu:

- sergate 1 tipo cukriniu diabetu (Jūsų organizmas negamina insulino) ar diabetine ketoacidoze (diabeto komplikacija, susijusi su dideliu cukraus kiekiu kraujyje, greitu kūno svorio mažėjimu, pykinimu arba vėmimu), kadangi šių ligų Trajenta gydyti negalima.
- vartojate antidiabetinio preparato, kuris yra sulfonilurėjos darinys (pvz., glimepirido, glipizido), kadangi Jūsų gydytojas gali nurodyti sumažinti jo dozę pradėjus kartu vartoti Trajenta, kad cukraus kiekis Jūsų kraujyje pernelyg nesumažėtų.
- buvo alerginių reakcijų į bet kokius kitus vaistus, kuriuos vartojote cukraus kiekiui kraujyje kontroliuoti.
- sirgote ar sergate kasos liga.

Jeigu Jums pasireiškia ūmaus kasos uždegimo (pankreatito) simptomai, pvz., nuolatinis, stiprus pilvo skausmas, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu Jums atsirado pūslės ant odos, tai gali būti ligos, vadinamos pūsliniu pemfigoidu, požymis. Jūsų gydytojas gali paprašyti Jūsų nustoti vartoti Trajenta.

Dažna cukrinio diabeto komplikacija yra odos pažeidimai. Turite laikytis Jūsų gydytojo arba slaugytojo duotų patarimų dėl odos ir pėdų priežiūros.

Vaikams ir paaugliams

Trajenta nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams.

Kiti vaistai ir Trajenta

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Labai svarbu, kad savo gydytojui pasakytumėte, jeigu vartojate vaistų, kurių sudėtyje yra toliau išvardytų veikliųjų medžiagų:

- karbamazepino, fenobarbitalio arba fenitoino. Jie gali būti vartojami traukulių priepuoliams arba lėtiniam skausmui kontroliuoti;
- rifampicino. Tai antibiotikas, vartojamas infekcinėms ligoms, pavyzdžiui, tuberkuliozei, gydyti.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nežinoma, ar Trajenta sukelia kenksmingą poveikį vaisiui. Todėl, jeigu esate nėščia, Trajenta geriau nevartoti.

Nežinoma, ar Trajenta išsiskiria į motinos pieną. Gydytojas turi nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti/susilaikyti nuo gydymo Trajenta.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Trajenta gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Trajenta vartojimas derinant su vaistais, kurie vadinami sulfonilurėjos dariniais ir (arba) insulinu, gali sumažinti cukraus kiekį kraujyje (sukelti hipoglikemiją), tai gali veikti Jūsų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus bei dirbti be saugios atramos kojoms. Todėl gali būti rekomenduojama dažniau tirtis gliukozės kiekį kraujyje, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika, ypač Trajenta vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu ir (arba) insulinu.

3. Kaip vartoti Trajenta

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama Trajenta dozė yra viena 5 mg tabletė kartą per parą. Trajenta galite gerti valgio metu arba nevalgę.

Jūsų gydytojas Trajenta gali skirti vartoti kartu su kitais antidiabetiniais vaistais. Nepamirškite visus vaistus vartoti kaip nurodė gydytojas, kad gydymo rezultatai Jūsų sveikatai būtų geriausi.

Ką daryti pavartojus per didelę Trajenta dozę?

Pavartoję per didelę Trajenta dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Trajenta

- Jeigu Trajenta dozę išgerti pamiršote, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite. Tačiau jeigu jau bus beveik atėjęs kitos dozės vartojimo laikas, pamirštąją dozę praleiskite.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Dviejų dozių tą pačią dieną niekada nevertokite.

Nustojus vartoti Trajenta

Nepasitarę su savo gydytoju, Trajenta vartojimo nenutraukite. Trajenta vartojimą nutraukus, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dėl kai kurių simptomų būtina skubi gydytojo pagalba.

Turite nutraukti Trajenta vartojimą ir nedelsdami kreiptis į gydytoją, jeigu pasireiškė šių sumažėjusio cukraus kiekio kraujyje simptomų: drebulys, prakaitavimas, nerimas, matymas lyg per miglą, lūpų dilgčiojimas, išblyškimas, nuotaikos pokytis ar sumišimas (hipoglikemija). Hipoglikemija (dažnis: labai dažni, gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių) yra nustatytas šalutinis poveikis, kai Trajenta vartojamas kartu su metforminu ir sulfonilurėjos dariniu.

Kai kuriems pacientams pasireiškė alerginių reakcijų (padidėjęs jautrumas; dažnis: nedažni, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių), vartojant Trajenta vieną arba kartu su kitais vaistais, skirtais diabetui gydyti, kurios gali būti sunkios, įskaitant švokštimą ir dusulį (padidėjęs bronchų reaktyvumas; dažnis nežinomas, negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kai kuriems pacientams pasireiškė išbėrimas (dažnis: nedažni), dilgėlinė (urtikarija; dažnis: reti, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių), veido, lūpų, liežuvio ir ryklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą ar rijimą (angioneurozinė edema; dažnis: reti). Jeigu atsiranda pirmiau minėtų negalavimo požymių, Trajenta vartojimą nutraukite ir tuoj pat kvieskite savo gydytoją. Gydytojas gali Jums skirti vaistą alerginei reakcijai gydyti ir kitą vaistą diabetui gydyti.

Kai kuriems pacientams pasireiškė kasos uždegimas (pankreatitas; reti, gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) vartojant Trajenta vieną arba kartu su kitais vaistais, skirtais diabetui gydyti. **NUSTOKITE** vartoję Trajenta ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei Jums pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- stiprus nuolatinis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į Jūsų nugarą, taip pat pykinimas ir vėmimas, nes tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.

Kai kuriems pacientams, vartojantiems Trajenta vieną arba kartu su kitais vaistais, skirtais diabetui gydyti, pasireiškė toks šalutinis poveikis:

- Dažnas: padidėjęs lipazės aktyvumas kraujyje.
- Nedažni: nosies arba ryklės uždegimas (nazofaringitas), kosulys, vidurių užkietėjimas (vartojant kartu su insulinu), padidėjęs amilazės aktyvumas kraujyje.
- Retas: odos pūslėtumas (pūslinis pemfigoidas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Trajenta

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Jeigu pakuotė pažeista arba yra bandymo ją atidaryti požymių, Trajenta vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Trajenta sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra linagliptinas.
- Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje (tabletėje) yra 5 mg linagliptino.
Pagalbinės medžiagos yra
Tabletės šerdis: manitolis, pregelifikuotas krakmolos (kukurūzų), kukurūzų krakmolos, kopovidonas ir magnio stearatas
Tabletės plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E 171), talkas, makrogolis (6000) ir raudonasis geležies oksidas (E 172)

Trajenta išvaizda ir kiekis pakuotėje

- Trajenta 5 mg tabletės yra 8 mm skersmens, apvalios, šviesiai raudonos, plėvele dengtos tabletės, kurių vienoje pusėje yra įspaustas užrašas „D5“, kitoje - *Boehringer Ingelheim* simbolis.
- Trajenta tiekiamas perforuotomis dalomosiomis aliuminio/aliuminio lizdinėmis plokštelėmis. Pakuočių dydžiai: 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 arba 120 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Graikija

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotoją atstovą:

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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 București
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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.