

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trajenta 5 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 5 mg linagliptīna (*linagliptinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

8 mm diametra apaļa, gaiši sarkana apvalkota tablete ar iespaidumu "D5" vienā pusē un Boehringer Ingelheim logotipu otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Trajenta ir indicēta pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu kā papildus līdzeklis diētai un fiziskām aktivitātēm, lai uzlabotu glikēmijas kontroli: monoterapijas veidā

- ja metformīna lietošana nav piemērota nepanesamības dēļ vai kontrindicēta nieru darbības traucējumu dēļ;

kombinētas terapijas veidā

- kombinācijā ar citām zālēm diabēta ārstēšanai, tai skaitā insulīnu, ja šīs zāles nenodrošina pietiekamu glikēmijas kontroli (pieejamos datus par dažādām kombinācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Linagliptīna deva ir 5 mg vienu reizi dienā. Kad linagliptīnu pievieno metformīnam, metformīna deva ir jāsaglabā, un linagliptīns jālieto vienlaikus ar to.

Linagliptīnu lietojot kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu vai ar insulīnu, var apsvērt mazākas sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas lietošanu, lai mazinātu hipoglikēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem linagliptīna devas pielāgošana nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Farmakokinētikas pētījumi liecina, ka pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama, bet klīniskās pieredzes ar šādiem pacientiem nav.

Gados vecāki pacienti

Vecuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama.

Tomēr klīniskā pieredze par 80 gadiem vecākiem pacientiem ir ierobežota, un, ārstējot šo pacientu grupu, jāievēro piesardzība.

Pediātriskā populācija

Linagliptīna drošība un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vēl nav noteikta. Informācija nav pieejama.

Lietošanas veids

Tabletes var lietot maltītes laikā vai neatkarīgi no maltītes jebkurā dienas laikā. Ja ir izlaista deva, tā jālieto, tiklīdz pacients par to atceras. Vienā dienā nedrīkst lietot dubultu devu.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji norādījumi

Linagliptīnu nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidzoes ārstēšanai.

Hipoglikēmija

Lietojot linagliptīnu atsevišķi, konstatēta līdzīga hipoglikēmijas sastopamība, kā lietojot placebo. Klīniskajos pētījumos, lietojot linagliptīnu kombinācijā ar zālēm, par kurām nav zināms, ka tās izraisītu hipoglikēmiju (metformīnu), hipoglikēmijas biežums, lietojot linagliptīnu, bija līdzīgs kā pacientiem, kas lieto placebo.

Pievienojot linagliptīnu sulfonilurīnvielas atvasinājumam (uz metformīna fona), hipoglikēmijas sastopamība bija lielāka, nekā lietojot placebo (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Zināms, ka sulfonilurīnvielas atvasinājumi un insulīns izraisa hipoglikēmiju. Tādēļ ieteicams ievērot piesardzību, lietojot linagliptīnu kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumu un/vai insulīnu. Var apsvērt sulfonilurīnvielas atvasinājuma vai insulīna devas samazināšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Akūts pankreatīts

Lietojot DPP-4 inhibitorus, var rasties akūts pankreatīts. Pēc linagliptīna reģistrācijas ir saņemti spontāni blakusparādību ziņojumi par akūtu pankreatītu. Pacienti jāinformē par raksturīgajiem akūta pankreatīta simptomiem. Ja ir aizdomas par pankreatītu, Trajenta lietošana jāpārtrauc; ja tiek apstiprināts akūts pankreatīts, Trajenta lietošanu atsākt nedrīkst. Ir jāievēro piesardzība pacientiem ar pankreatītu anamnēzē.

Bullozais pemfigoīds

Pēc reģistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi, kas liecina, ka pacientiem, kuri ir lietojuši linagliptīnu, ir konstatēts bullozais pemfigoīds. Rodoties aizdomām par bullozo pemfigoīdu, Trajenta lietošana ir jāpārtrauc.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības novērtēšana *in vitro*

Linagliptīns ir vājš konkurējošs un vājš līdz vidēji spēcīgs uz mehānismu balstīts CYP izoenzīma CYP3A4 inhibitors, bet tas nenomāc citus CYP izoenzīmus. Tas nav CYP izoenzīmu induktors. Linagliptīns ir P-glikoproteīna substrāts, un tas vāji nomāc P-glikoproteīna mediētu digoksīna transportu. Pamatojoties uz šiem rezultātiem un *in vivo* mijiedarbības pētījumiem, uzskata, ka linagliptīnam nav raksturīga spēja izraisīt mijiedarbību ar citiem P-gp substrātiem.

Mijiedarbības novērtēšana *in vivo*

Citu zāļu ietekme uz linagliptīnu

Tālāk aprakstītie klīniskie dati liecina, ka klīniski nozīmīgas mijiedarbības risks ar vienlaikus lietotām zālēm ir neliels.

Rifampicīns: lietojot vienlaikus vairākas 5 mg linagliptīna un spēcīga P-glikoproteīna un CYP3A4 induktora rifampicīna devas, linagliptīna AUC un C_{max} līdzsvara apstākļos samazinājās par attiecīgi 39,6 % un 43,8 %, bet pie minimālā līmeņa par aptuveni 30 % samazinājās DPP-4 inhibīcija. Tādēļ tad, kad linagliptīns tiek lietots kombinācijā ar spēcīgiem P-gp induktoriem, var netikt sasniegta pilna linagliptīna efektivitāte; īpaši tad, ja šie atvasinājumi tiek lietoti ilgstoši. Lietošana vienlaikus ar citiem spēcīgiem P-glikoproteīna un CYP3A4 induktoriem, piemēram, karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu, nav pētīta.

Ritonavīrs: lietojot vienlaikus vienreizēju perorālu linagliptīna 5 mg devu un vairākas perorālas spēcīga P-glikoproteīna un CYP3A4 inhibitora ritonavīra 200 mg devas, linagliptīna AUC un C_{max} palielinājās aptuveni attiecīgi divas un trīs reizes. Brīvās koncentrācijas, kas parasti terapeitiskā devā linagliptīnam ir mazākas par 1%, paaugstinājās 4-5 kārtīgi, lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru. Simulējot linagliptīna līdzsvara koncentrāciju plazmā kopā ar ritonavīru un bez tā, konstatēja, ka iedarbības pastiprināšanās neizraisa pastiprinātu uzkrāšanos. Šīs linagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas neuzskatīja par klīniski nozīmīgām. Tādēļ klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citiem P-glikoproteīna/CYP3A4 inhibitoriem nav sagaidāma.

Metformīns: lietojot vienlaikus vairākas 850 mg metformīna devas trīs reizes dienā ar 10 mg linagliptīna vienu reizi dienā, klīniski nozīmīgas linagliptīna farmakokinētikas pārmaiņas veselīem brīvprātīgajiem nenovēroja.

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: 5 mg linagliptīna farmakokinētika līdzsvara stāvoklī, lietojot vienlaikus ar vienreizēju 1,75 mg glibenklamīda (gliburīda) devu, nemainījās.

Linagliptīna ietekme uz citām zālēm

Klīniskajos pētījumos, kā aprakstīts tālāk, linagliptīnam nebija vērojama klīniski nozīmīga ietekme uz metformīna, gliburīda, simvastatīna, varfarīna, digoksīna vai perorālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku, sniedzot *in vivo* iegūtus pierādījumus par vāju spēju izraisīt zāļu mijiedarbību ar CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteīna un organiskās katjonu transportvielas (OKT) substrātiem.

Metformīns: lietojot vienlaikus vairākas linagliptīna 10 mg dienas devas ar 850 mg metformīna, OKT substrāta, nozīmīgu ietekmi uz metformīna farmakokinētiku veselīem brīvprātīgajiem nekonstatēja. Tādēļ linagliptīns nav OKT mediēta transporta inhibitors.

Sulfonilurīnvielas atvasinājumi: lietojot vienlaikus vairākas linagliptīna 5 mg perorālas devas un vienreizēju perorālu glibenklamīda (gliburīda) 1,75 mg devu, konstatēja klīniski nenozīmīgu glibenklamīda AUC un C_{max} samazinājumu par 14 %. Tā kā glibenklamīdu metabolizē galvenokārt CYP2C9, šie dati apstiprina arī secinājumu, ka linagliptīns nav CYP2C9 inhibitors. Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citiem sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (piemēram, glipezīdu, tolbutamīdu un glimepirīdu), kurus, tāpat kā glibenklamīdu, eliminē galvenokārt CYP2C9, nav sagaidāma.

Digoksīns: lietojot vienlaikus vairākas linagliptīna 5 mg dienas devas kopā ar vairākām digoksīna 0,25 mg devām, ietekmi uz digoksīna farmakokinētiku veselīem brīvprātīgajiem nekonstatēja. Tādēļ linagliptīns nav P-glikoproteīna mediēta transporta inhibitors *in vivo*.

Varfarīns: vairākas linagliptīna 5 mg dienas devas vienreizējas devas veidā lietota S(-) vai R(+) varfarīna, CYP2C9 substrāta, farmakokinētiku neietekmēja.

Simvastatīns: vairākas linagliptīna dienas devas simvastatīna, jutīga CYP3A4 substrāta, farmakokinētiku līdzsvara apstākļos veseliem brīvprātīgajiem ietekmēja minimāli. Pēc subterapeutiskas linagliptīna 10 mg devas lietošanas vienlaikus ar 40 mg simvastatīna dienā 6 dienas simvastatīna plazmas AUC palielinājās par 34 %, un plazmas C_{max} - par 10 %.

Perorālie kontracepcijas līdzekļi: lietošana vienlaikus ar 5 mg linagliptīna nemainīja levonorgestrela vai etinilestradiola farmakokinētiku līdzsvara apstākļos.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Linagliptīna lietošana grūtniecēm nav pētīta. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Piesardzības nolūkā ieteicams izvairīties no linagliptīna lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Pieejamie farmakokinētikas dati par pētījumiem ar dzīvniekiem liecina par linagliptīna/metabolītu izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam. Lēmums pārtraukt zīdīšanu vai pārtraukt linagliptīna terapiju/izvairīties no tās jāpieņem, ņemot vērā ieguvumu, ko barošana ar krūti sniedz bērnam, kā arī ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Pētījumi par linagliptīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav veikti. Ar dzīvniekiem veiktie pētījumi neliecina par tiešu vai netiešu nelabvēlīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Linagliptīns neietekmē vai maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr pacienti jābrīdina par hipoglikēmijas risku, it īpaši, kad lieto vienlaicīgi ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un/vai insulīnu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Apkopotā placebo kontrolēto pētījumu analīzē kopējā blakusparādību sastopamība ar placebo ārstētiem pacientiem bija līdzīga, kā lietojot 5 mg linagliptīna (63,4 % salīdzinājumā ar 59,1 %). Terapija blakusparādību dēļ biežāk tika pārtraukta pacientiem, kuri saņēma placebo, nekā tiem, kuri saņēma 5 mg linagliptīna (4,3 % salīdzinājumā ar 3,4 %).

Trīskāršās linagliptīna, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma kombinācijas lietošanas laikā visbiežāk aprakstītā blakusparādība bija hipoglikēmija, kas tika novērota 14,8 % gadījumu salīdzinājumā ar 7,6 % gadījumu, lietojot placebo.

Placebo kontrolēto pētījumu laikā 4,9 % pacientu linagliptīna lietošanas izraisīta blakusparādība bija hipoglikēmija. 4,0 % gadījumu tā bija viegla, 0,9 % gadījumu tā bija mērena, un 0,1 % gadījumu tika klasificēti kā smagi. Pacientiem, kas tika randomizēti linagliptīna lietošanai, biežāk tika aprakstīts pankreatīts (7 gadījumos no 6580 pacientiem, kuri saņēma linagliptīnu, salīdzinājumā ar 2 gadījumiem no 4383 pacientiem, kuri saņēma placebo).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ņemot vērā fona terapijas ietekmi uz blakusparādībām (piemēram, uz hipoglikēmiju), blakusparādības analizēja un atainoja, pamatojoties uz attiecīgām ārstēšanas shēmām (monoterapija, pievienošana metformīnam, pievienošana metformīnam un sulfonilurīnvielas atvasinājumam un pievienošana insulīnam).

Placebo kontrolētie pētījumi ietvēra pētījumus, kuros linagliptīnu lietoja

- monoterapijā īslaicīgi, līdz 4 nedēļām ilgi;
- monoterapijā ≥ 12 nedēļas;
- papildus metformīnam;
- papildus metformīnam + sulfonilurīnvielas atvasinājumam;
- papildus metformīnam un empagliflozīnam;
- papildus insulīnam kopā ar metformīnu vai bez tā.

Blakusparādības, kas klasificētas pēc orgānu sistēmām (SOC) un MedDRA ieteicamiem terminiem un par kurām ziņots no pacientiem, kuri saņēmuši 5 mg linagliptīna dubultmaskētos pētījumos monoterapijas veidā vai kā papildterapiju, ir norādītas atbilstoši ārstēšanas shēmai tālāk tabulā (skatīt 1. tabulu).

Blakusparādības uzskaitītas atbilstoši absolūtajam sastopamības biežumam. Biežums ir definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10000$) vai nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem, kuri saņēma linagliptīnu 5 mg dienā monoterapijas veidā vai kā papildterapiju (biežums iegūts no placebo kontrolēto pētījumu apvienotās analīzes) klīniskajos pētījumos un lietošanas laikā pēc zāļu reģistrācijas.

	Blakusparādības atkarībā no ārstēšanas shēmas				
Orgānu sistēma Blakusparādība	Linagliptīna monoterapija	Linagliptīns + metformīns	Linagliptīns + metformīns + sulfonilurīnvielas atvasinājums	Linagliptīns + insulīns	Linagliptīns + metformīns + empagliflozīns
Infekcijas un infestācijas					
<i>Nazofaringīts</i>	retāk	retāk	nav zināmi	retāk	nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi					
<i>Paaugstināta jutība (piemēram, bronhu hiperreaktivitāte)</i>	retāk	retāk	retāk	retāk	nav zināmi
Vielmaiņas un uztures traucējumi					
<i>Hipoglikēmija</i>			ļoti bieži		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un vidēnes slimības					
<i>Klepus</i>	retāk	retāk	nav zināmi	retāk	nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi					
<i>Pankreatīts</i>	nav zināmi	nav zināmi	nav zināmi	retāk	nav zināmi
<i>Aizcietējums</i>				retāk	
Ādas un zemādas audu bojājumi					
<i>Angioedēma*</i>	reti				
<i>Nātrene*</i>	reti				
<i>Izsitumi*</i>	retāk				
<i>Bullozais pemfigoīds*</i>	nav zināms				
Izmeklējumi					
<i>Paaugstināts amilāzes līmenis</i>	reti	retāk	retāk	nav zināmi	retāk
<i>Paaugstināts lipāzes līmenis**</i>	bieži	bieži	bieži	bieži	bieži

*pamatojas uz lietošanas pieredzi pēc zāļu reģistrācijas

** pamatojas uz lipāzes līmeņa paaugstināšanos >3x virs normas augšējās robežas (NAR), kas novērota klīniskajos pētījumos

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Veicot kontrolētus klīniskos pētījumus veselīgiem pacientiem, vienreizēju līdz 600 mg lielu linagliptīna devu (kas atbilst 120 reizu lielākai devai par ieteicamo) panesamība kopumā bija laba. Nav pieredzes par 600 mg lielāku devu lietošanu cilvēkiem.

Terapija

Pārdozēšanas gadījumā ir pamats veikt parastos uzturošos pasākumus, piemēram, izvadīt neuzsūkušos līdzekļi no kuņģa-zarnu trakta, veikt klīnisku uzraudzību un klīniskus pasākumus, ja nepieciešams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitori, ATĶ kods: A10BH05.

Darbības mehānisms

Linagliptīns ir inkretīna hormonu GLP-1 un GIP (glikagonam līdzīgais peptīds-1, no glikozes atkarīgais insulīntropais polipeptīds) inaktivācijā iesaistītā enzīma DPP-4 (dipeptidilpeptidāze 4, EC 3.4.14.5) inhibitors. Šos hormonus ātri sadala enzīms DPP-4. Abi inkretīna hormoni ir iesaistīti glikozes homeostāzes fizioloģiskā regulācijā. Inkretīni tiek sekretēti zemā bazālā līmenī visu dienu, un to līmenis paaugstinās tūlīt pēc maltītes. GLP-1 un GIP palielina insulīna biosintēzi un sekrēciju no aizkuņģa dziedzera β-tūnām pie normāla un paaugstināta glikozes līmeņa asinīs. Turklāt GLP-1 arī mazina glikagona sekrēciju no aizkuņģa dziedzera α-tūnām, izraisot no aknām izdalītā glikozes daudzuma samazināšanos. Linagliptīns ļoti efektīvi saistās pie DPP-4 atgriezeniskā veidā un tādējādi izraisa pastāvīgu un ilgstošu aktīvā inkretīna līmeņa palielināšanos. Linagliptīns no glikozes atkarīgā veidā palielina insulīna sekrēciju un samazina glikagona sekrēciju, tādējādi kopumā uzlabojot glikozes homeostāzi. Linagliptīns selektīvi saistās pie DPP-4 un tam piemīt > 10000 reizu lielāka selektivitāte pret DPP-8 vai DPP-9 aktivitāti *in vitro*.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Lai novērtētu efektivitāti un drošumu, tika veikti astoņi 3. fāzes nejaušināti kontrolēti pētījumi, iesaistot 5239 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, no kuriem 3319 tika ārstēti ar linagliptīnu. Šajos pētījumos piedalījās 929 pacienti pēc 65 gadu vecuma, kas saņēma linagliptīnu. Piedalījās arī 1238 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem un 143 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kas lietoja linagliptīnu. Linagliptīna lietošana vienreiz dienā radīja klīniski nozīmīgu glikēmijas kontroles uzlabošanu, neizraisot klīniski nozīmīgas ķermeņa masas pārmaiņas. Glikozētā hemoglobīna A1c (HbA1c) līmeņa samazināšanos novēroja dažādās apakšgrupās, tostarp pēc dzimuma, vecuma, nieru darbības traucējumiem un ķermeņa masas indeksa (ĶMI) veidotās apakšgrupās. Augstāks sākotnējais HbA1c līmenis bija saistīts ar izteiktāku HbA1c līmeņa pazemināšanos. Apvienotajos pētījumos tika novērota nozīmīga atšķirība HbA1c samazinājumā, salīdzinot aziātus (0,8 %) un baltās rases (0,5 %) pārstāvjus.

Linagliptīns monoterapijas veidā pacientiem, kuriem metformīna lietošana nav piemērota

Linagliptīna monoterapijas efektivitāti un drošumu vērtēja dubultmaskētā placebo kontrolētā 24 nedēļu ilgā pētījumā. Ārstēšana, lietojot 5 mg linagliptīna vienreiz dienā, izraisīja nozīmīgu HbA1c uzlabošanu (-0,69 % salīdzinājumā ar placebo) pacientiem, kam sākotnējais HbA1c bija aptuveni 8 %. Lietojot linagliptīnu, konstatēja arī nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā

(*fasting plasma glucose*; FPG) un glikozes līmeņa 2 stundas pēc ēšanas (*post-prandial glucose*; PPG) uzlabošanas, salīdzinot ar placebo. Novērotā hipoglikēmijas sastopamība ar linagliptīnu ārstētiem pacientiem bija līdzīga, kā lietojot placebo.

Linagliptīna monoterapijas efektivitāti un drošumu dubultmaskētā placebo kontrolētā 18 nedēļas ilgā pētījumā vērtēja arī pacientiem, kam metformīna terapija nav piemērota nepanesamības vai ir kontraindicēta nieru darbības traucējumu dēļ. Linagliptīns nodrošināja nozīmīgu HbA1c uzlabošanu (-0,57 % salīdzinājumā ar placebo), salīdzinot ar vidējo sākotnējo HbA1c 8,09 %. Lietojot linagliptīnu, konstatēja arī nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā (FPG) uzlabošanu salīdzinājumā ar placebo. Novērotā hipoglikēmijas sastopamība ar linagliptīnu ārstētiem pacientiem bija līdzīga, kā lietojot placebo.

Linagliptīns papildus metformīna terapijai

Linagliptīna efektivitāti un drošumu kombinācijā ar metformīnu vērtēja dubultmaskētā placebo kontrolētā 24 nedēļas ilgā pētījumā. Linagliptīns nodrošināja nozīmīgu HbA1c uzlabošanu (-0,64 % salīdzinājumā ar placebo), salīdzinot ar vidējo sākotnējo HbA1c 8 %. Lietojot linagliptīnu, konstatēja arī nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā (*fasting plasma glucose*; FPG) un glikozes līmeņa 2 stundas pēc ēšanas (*post-prandial glucose*; PPG) uzlabošanu, salīdzinot ar placebo. Novērotā hipoglikēmijas sastopamība ar linagliptīnu ārstētiem pacientiem bija līdzīga, kā lietojot placebo.

Linagliptīns papildus metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma kombinācijai

Veica 24 nedēļas ilgu placebo kontrolētu pētījumu, lai novērtētu 5 mg linagliptīna efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar placebo pacientiem, kuri netiek pietiekami ārstēti ar metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma kombināciju. Linagliptīns nodrošināja nozīmīgu HbA1c uzlabošanu (-0,62 % salīdzinājumā ar placebo), salīdzinot ar vidējo sākotnējo HbA1c 8,14 %. Lietojot linagliptīnu, pacientiem konstatēja arī nozīmīgu uzlabojumu attiecībā uz glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā (FPG) un glikozes līmeni 2 stundas pēc ēšanas (PPG), salīdzinot ar placebo.

Linagliptīns papildus metformīna un empagliflozīna kombinācijai

Pacientiem, kuriem metformīna un empagliflozīna terapija (10 mg (n = 247) vai 25 mg (n = 217)) nenodrošināja pietiekamu kontroli, pēc 24 nedēļu ilgas ārstēšanas ar 5 mg linagliptīna papildterapiju koriģētais vidējais HbA1c samazinājās par attiecīgi -0,53% (nozīmīga atšķirība, salīdzinot ar placebo papildterapiju -0,32% (95% TI -0,52, -0,13)) un -0,58% (nozīmīga atšķirība, salīdzinot ar placebo papildterapiju -0,47% (95% TI -0,66; -0,28)), salīdzinot ar sākuma stāvokli. Mērķa HbA1c < 7% sasniegta statistiski ticami lielāka pacientu proporcija ar sākotnējo HbA1c \geq 7,0%, kas ārstēšanā saņēma 5 mg linagliptīna, salīdzinot ar placebo.

Linagliptīns papildus insulīnterapijai

5 mg linagliptīna pievienošanas efektivitāte un drošums insulīna monoterapijai vai kombinācijai ar metformīnu un/vai pioglitazonu vērtēts dubultmaskētā, placebo kontrolētā 24 nedēļu pētījumā. Linagliptīna lietošana nozīmīgi pazemināja HbA1c (par -0,65 %, salīdzinot ar placebo), salīdzinot ar vidējo sākotnējo HbA1c 8,3 %. Salīdzinot ar placebo, linagliptīns arī nozīmīgi pazemināja glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā (FPG), un lielāka pacientu daļa sasniegta mērķa HbA1c < 7,0 %. Tas tika sasniegts ar stabilu insulīna devu (40,1 SV). Ķermeņa masa grupās nozīmīgi neatšķīrās. Ietekme uz plazmas lipīdiem bija niecīga. Ar linagliptīnu ārstētajiem pacientiem novērotais hipoglikēmiju biežums bija līdzīgs, kā lietojot placebo (22,2 %, lietojot linagliptīnu, 21,2 % lietojot placebo).

Linagliptīna 24 mēnešu dati, lietojot to papildus metformīnam, salīdzinājumā ar glimepirīdu

Pētījumā, kurā salīdzināja 5 mg linagliptīna vai glimepirīda (vidējā deva 3 mg) pievienošanas efektivitāti un drošumu pacientiem ar nepietiekamu glikēmijas kontroli, veicot metformīna monoterapiju, linagliptīns vidēji samazināja HbA1c par -0,16 % (vidējā sākotnējā HbA1c 7,69 %) un glimepirīds samazināja HbA1c par -0,36 % (vidējā sākotnējā HbA1c 7,69 %) ar vidējo terapijas atšķirību 0,20 % (97,5 % CI: 0,09, 0,299). Hipoglikēmijas sastopamība linagliptīna grupā (7,5 %) bija nozīmīgi mazāka nekā glimepirīda grupā (36,1 %). Ar linagliptīnu ārstētiem pacientiem konstatēja nozīmīgu ķermeņa masas vidējo samazinājumu, salīdzinājumā ar nozīmīgu ķermeņa masas pieaugumu pacientiem, kuri lietoja glimepirīdu (-1,39 salīdzinājumā ar +1,29 kg).

Linagliptīns papildterapijas veidā pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem 12 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pētījumā ar datu kontroli (ar stabilu fona terapiju) un 40 nedēļas ilgā, ar placebo kontrolētā pagarinājuma fāzē (ar pielāgojamu fona terapiju)

Linagliptīna efektivitāte un drošums tika vērtēta arī 2. tipa diabēta slimniekiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, veicot 12 nedēļas ilgu, dubultmaskētu pētījumu, lai atvasinājumu salīdzinātu ar placebo, kura laikā fona glikēmijas terapijas tika uzturētas stabilas. Šī pētījuma laikā tika saglabāta stabila glikēmijas fona terapija. Lielākā daļa (80,5 %) pacientu fona terapijai saņēma insulīnu – monoterapijas veidā vai kombinācijā ar citiem perorālajiem pret diabēta līdzekļiem, piemēram, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, glinīdu un pioglitazonu. Vēlāk bija līdz 40 nedēļas ilgs novērojumu periods, kura laikā bija atļauts pielāgot fona terapijai izmantoto pret diabēta līdzekļu devas.

Salīdzinot ar vidējo sākotnējo HbA1c koncentrāciju (8,2 %), linagliptīns nodrošināja nozīmīgu tās uzlabošanos (salīdzinājumā ar placebo pēc 12 nedēļām šis izmaiņas bija -0,59 %). Pēc 52 nedēļām novērotā HbA1c līmeņa atšķirība salīdzinājumā ar placebo bija -0,72 %.

Ķermeņa masa grupās nozīmīgi neatšķīrās. Asimptomātiskas hipoglikēmijas gadījumu skaita palielināšanās dēļ ar linagliptīnu ārstētajiem pacientiem novērotā hipoglikēmijas sastopamība bija lielāka par to, kas tika novērota pacientiem, kuri saņēma placebo. Smagas hipoglikēmijas sastopamība šajās grupās neatšķīrās.

Linagliptīns kā papildterapija gados vecākiem pacientiem (≥ 70 g.v.) ar 2. tipa diabētu

Linagliptīna lietošanas efektivitāte un drošums gados vecākiem pacientiem (≥ 70 g.v.) ar 2. tipa diabētu tika vērtētas dubultmaskētā 24 nedēļu pētījumā. Pacienti saņēma metformīnu un/vai sulfonilurīnvielas atvasinājumus, un/vai insulīnu kā fona terapiju. Fona terapijas pret diabēta zāļu devas bija stabilas pirmās 12 nedēļas, pēc tam bija atļauts devas koriģēt. Linagliptīns nozīmīgi pazemināja HbA1c (-0,64 % pārmaiņa, salīdzinot ar placebo, pēc 24 nedēļām), salīdzinot ar vidējo sākotnējo HbA1c 7,8 %. Lietojot linagliptīnu, konstatēja arī nozīmīgu glikozes līmeņa plazmā tukšā dūšā (FPG) uzlabošanos salīdzinājumā ar placebo. Ķermeņa masa grupās nozīmīgi neatšķīrās.

Kardiovaskulārais (KV) risks

Prospektīvā meta-analizē, analizējot neatkarīgi izvēlētos KV traucējumus no 19 klīniskiem pētījumiem (18 nedēļas – 24 mēnešus ilgi), kuros piedalījās 9459 pacienti ar 2. tipa diabētu, linagliptīna terapija nebija saistīta ar KV riska palielināšanos. Primārais mērķa kritērijs, kas bija salikts un ietvēra šādas sastāvdaļas: KV nāves gadījums vai laiks līdz pirmajam KV nāves gadījumam, neletāls miokarda infarkts, neletāls insults vai hospitalizācija nestabilas stenokardijas dēļ, lietojot linagliptīnu, bija konstatējams nenozīmīgi retāk nekā lietojot aktīva salīdzinošā līdzekļa un placebo kombināciju [risika attiecība 0,78 (95 % ticamības intervāls 0,55; 1,12)]. Kopumā linagliptīna un salīdzināmo preparātu lietošanas laikā bija attiecīgi 60 un 62 šādi pirmreizēji gadījumi. Līdz šim nav pierādījumu par paaugstinātu KV risku, bet klīniskajos pētījumos gadījumu skaits nepieļauj noteiktus secinājumus. Tomēr, lietojot linagliptīnu un placebo, KV notikumi bija līdzīgi (1,03 %, lietojot linagliptīnu, salīdzinājumā ar 1,35 %, lietojot placebo).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar linagliptīnu vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabēta gadījumā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Linagliptīna farmakokinētika ir plaši raksturota veseliem cilvēkiem un pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu. Pēc 5 mg devas perorālas lietošanas veseliem brīvprātīgiem vai pacientiem linagliptīns strauji uzsūcās, maksimālo koncentrāciju plazmā (vidējais T_{max}), sasniedzot 1,5 stundas pēc devas ieņemšanas.

Linagliptīna koncentrācija plazmā pazeminājās trīs fāzu veidā ar ilgu terminālo pusperiodu (linagliptīna terminālais pusperiods pārsniedza 100 stundas), kas lielākoties saistīts ar piesātināmu, ciešu linagliptīna saistīšanos pie DPP-4 un neveicina zāļu uzkrāšanos. Linagliptīna uzkrāšanās efektīvais pusperiods, nosakot pēc vairāku linagliptīna 5 mg devu perorālas lietošanas, ir aptuveni 12 stundas. Pēc 5 mg linagliptīna lietošanas vienreiz dienā līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc trešās devas. Linagliptīna AUC plazmā pēc 5 mg devu lietošanas līdzsvara apstākļos palielinājās par aptuveni 33 %, salīdzinot ar pirmo devu. Linagliptīna AUC variāciju koeficienti vienam pacientam un pacientu vidū bija nelieli (attiecīgi 12,6 % un 28,5 %). Tā kā linagliptīna saistība ar DPP-4 ir atkarīga no koncentrācijas, pamatojoties uz kopējo iedarbības intensitāti, linagliptīna farmakokinētika nav lineāra, jo ir konstatēts, ka kopējais linagliptīna AUC plazmā palielinājās mazāk nekā proporcionāli devai, bet nesaistītās vielas AUC palielinājās aptuveni proporcionāli devai. Linagliptīna farmakokinētika veselām pētāmajām personām un 2. tipa cukura diabēta slimniekiem kopumā bija līdzīga.

Uzsūkšanās

Linagliptīna absolūtā biopieejamība ir aptuveni 30 %. Lietojot linagliptīnu vienlaikus ar treknu maltīti, laiks līdz C_{max} sasniegšanai paildzinājās par 2 stundām, un C_{max} samazinājās par 15 %, bet ietekmi uz AUC 0-72h nenovēroja. Klīniski nozīmīga ietekme uz C_{max} un T_{max} pārmaiņām nav gaidāma, tādēļ linagliptīnu var lietot kopā ar uzturu vai bez tā.

Izkliede

Saistīšanās ar audiem dēļ vidējais šķietamais izklijes tilpums līdzsvara apstākļos pēc vienreizējas 5 mg linagliptīna devas intravenozas ievadīšanas veseliem cilvēkiem ir aptuveni 1110 litru, kas liecina, ka linagliptīns plaši izklijējas audos. Linagliptīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām ir atkarīga no koncentrācijas, samazinoties no aptuveni 99 % pie 1 nmol/l līdz 75–89 % pie ≥ 30 nmol/l, kas atspoguļo saistīšanās ar DPP-4 piesātinājumu līdz ar linagliptīna koncentrācijas palielināšanos. Pie augstas koncentrācijas, kad DPP-4 ir pilnībā piesātināts, 70–80 % linagliptīna bija saistīti ar citām plazmas olbaltumvielām, nevis DPP-4, līdz ar to 30–20 % plazmā bija nesaistītā veidā.

Biotransformācija

Pēc perorālas [¹⁴C]-linagliptīna 10 mg devas lietošanas aptuveni 5 % radioaktivitātes izdalījās urīnā. Metabolismam ir papildu nozīme linagliptīna eliminācijā. Konstatēja vienu nozīmīgu metabolītu ar relatīvo iedarbību 13,3 % no linagliptīna iedarbības līdzsvara apstākļos, un tas bija farmakoloģiski neaktīvs un līdz ar to nepiedalījās linagliptīna plazmas DPP-4 inhibējošās aktivitātes veidošanā.

Eliminācija

Pēc perorālas [¹⁴C] linagliptīna devas lietošanas veseliem cilvēkiem aptuveni 85 % ievadītās radioaktivitātes izdalījās ar izkārnījumiem (80 %) vai urīnu (5 %) 4 dienu laikā pēc zāļu lietošanas. Nieru klīrens līdzsvara apstākļos bija aptuveni 70 ml/min.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lai novērtētu linagliptīna (5 mg devas) farmakokinētiku pacientiem ar dažādas pakāpes hronisku nieru mazspēju salīdzinājumā ar veseliem kontroles grupas cilvēkiem, veica vairāku devu atklātu pētījumu. Pētījumā piedalījās pacienti ar nieru mazspēju, kas klasificēta atbilstoši kreatinīna klīrensam kā viegla (50 līdz < 80 ml/min), vidēji smaga (30 līdz < 50 ml/min) un smaga (< 30 ml/min), kā arī pacienti ar NSTS, kam tiek veikta hemodialīze. Papildus tam pacientus ar 2. tipa cukura diabētu un smagiem nieru darbības traucējumiem (< 30 ml/min) salīdzināja ar 2. tipa cukura diabēta slimniekiem ar normālu nieru darbību. Kreatinīna klīrensu mērīja pēc 24 stundu urīna kreatinīna klīrensa rādītājiem vai aprēķināja, izmantojot kreatinīna līmeni serumā un *Cockcroft-Gault* formulu. $KrCl = (140 - \text{vecums}) \times \frac{\text{ķermeņa masa}}{72} \times \text{kreatinīna koncentrācija serumā}$ [x 0,85 sievietēm], kur vecums izteikts gados, ķermeņa masa kilogramos, bet kreatinīna koncentrācija serumā izteikta kā mg/dl. Līdzsvara apstākļos linagliptīna iedarbība pacientiem ar viegļiem nieru darbības traucējumiem bija līdzīga kā veseliem cilvēkiem. Vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā novēroja mērenu iedarbības pastiprināšanos aptuveni 1,7 reizes, salīdzinot ar kontroles grupu. Iedarbība pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu un smagu nieru mazspēju palielinājās aptuveni 1,4 reizes, salīdzinot ar 2. tipa

cukura diabēta slimniekiem ar normālu nieru darbību. Linagliptīna AUC noteikšana līdzsvara stāvoklī pacientiem ar NSTS liecināja par līdzīgu iedarbību kā pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem. Turklāt nav paredzams, ka linagliptīns tiks izvadīts terapeitiski nozīmīgā apjomā ar hemodialīzi vai peritoneālo dialīzi. Tādēļ linagliptīna devas pielāgošana pacientiem ar jebkādas pakāpes nieru mazspēju nav nepieciešama.

Aknu darbības traucējumi

Ne diabēta slimniekiem ar vieglu, vidēji smagu un smagu aknu mazspēju (saskaņā ar Child-Pugh klasifikāciju) linagliptīna vidējais AUC un C_{max} bija līdzīgs kā veselīem atbilstošiem kontroles grupas dalībniekiem pēc vairāku linagliptīna 5 mg devu lietošanas. Diabēta slimniekiem ar viegļiem, vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem linagliptīna devas pielāgošana netiek ieteikta.

Ķermeņa masas indekss (ĶMI)

ĶMI dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Balstoties uz I un II fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi secināms, ka ĶMI klīniski nozīmīgi neietekmē linagliptīna farmakokinētiku. Klīniskie pētījumi pirms reģistrācijas ir veikti ar ĶMI līdz 40 kg/m^2 .

Dzimums

Dzimuma dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Balstoties uz I un II fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, secināms, ka dzimums klīniski nozīmīgi neietekmē linagliptīna farmakokinētiku.

Gados vecāki pacienti

Līdz 80 gadu vecumam devas pielāgošana nav nepieciešama, jo, pamatojoties uz I un II fāzes datu populācijas farmakokinētikas analīzi, secināms, ka vecums neradīja klīniski nozīmīgu ietekmi uz linagliptīna farmakokinētiku. Gados vecākiem cilvēkiem (65–80 gadus veci pacienti, vecākajam 78 gadi) linagliptīna koncentrācija plazmā bija līdzīga kā jaunākiem pacientiem.

Pediātriskā populācija

Pediātrisko pacientu 2. fāzes pētījumā tika novērtēta 1 mg un 5 mg linagliptīna farmakokinētika un farmakodinamika bērniem un pusaudžiem ar 2. tipa cukura diabētu ≥ 10 līdz < 18 gadu vecumā. Novērotās farmakokinētiskās un farmakodinamiskās reakcijas atbilda reakcijām, kādas tika novērotas pieaugušiem pacientiem. 5 mg linagliptīns uzrādīja pārākumu attiecībā uz DPP-4 inhibīciju (72% pret 32%, $p=0,0050$) un skaitliski lielāku pielāgoto vidējo izmaiņu samazinājumu attiecībā pret sākotnējiem HbA_{1c} rādītājiem (-0,63% pret -0,48%, nenozīmīgi), salīdzinot ar 1 mg. Datu ierobežotā apjoma dēļ rezultāti jāinterpretē piesardzīgi.

Rase

Rases dēļ devas pielāgošana nav nepieciešama. Pamatojoties uz saliktu pieejamo farmakokinētikas datu analīzi, ietverot baltās rases, spāņu izcelsmes, afrikāņu un aziātu izcelsmes pacientus, konstatējams, ka rase nerada redzamu ietekmi uz linagliptīna koncentrāciju plazmā. Turklāt konstatēja, ka linagliptīna farmakokinētiskais raksturojums šī rādītāja novērtēšanai plānotajos I fāzes pētījumos japāņiem, ķīniešiem un baltās rases veselīem brīvprātīgajiem bija līdzīgs.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Pelēm un žurkām, kas saņēma atkārtotas linagliptīna devas, kas vairāk nekā 300 reizes lielākas par tām, kas varētu iedarboties uz cilvēku, galvenie toksicitātes mērķa orgāni bija aknas, nieres un kuņģa-zarnu trakts.

Žurkām ietekmi uz reproduktīviem orgāniem, vairogdziedzeri un limfoīdiem orgāniem novēroja tad, ja iedarbība bija 1500 reižu lielāka nekā cilvēkam. Spēcīgas pseidoalerģiskas reakcijas novēroja suņiem, lietojot vidējas devas, kas sekundāri izraisīja kardiovaskulāras pārmaiņas, kuras uzskatīja par suņiem specifiskām. Makaka sugas pērtiņiem, kad iedarbības līmenis vairāk nekā 450 reižu pārsniedza iedarbības līmeni cilvēkam, toksicitātes mērķa orgāni bija aknas, nieres, kuņģis, reproduktīvie orgāni, aizkrūts dziedzeris, liesa un limfmezgli. Ja iedarbības līmenis vairāk nekā 100 reižu pārsniedza iedarbību cilvēkam, galvenā atrade šiem pērtiņiem bija kuņģa kairinājums.

Linagliptīnam un tā galvenajam metabolītam nav konstatēta genotoksiska ietekme. Perorāli 2 gadus ilgi kancerogenitātes pētījumi žurkām un pelēm neliecināja par kancerogenitāti žurkām vai peļu tēviņiem. Nozīmīgi lielāku ļaundabīgas limfomas sastopamību tikai peļu mātītēm, lietojot lielāko devu (kas > 200 reižu pārsniedz iedarbību cilvēkam), neuzskata par nozīmīgu cilvēkiem (skaidrojums: ar ārstēšanu nesaistīta ietekme, bet saistīta ar ļoti dažādo fona sastopamību). Pamatojoties uz šiem pētījumiem, bažas par kancerogenitāti cilvēkiem nerodas.

Līmenis bez novērotas ietekmes uz fertilitāti, agrīno embrija attīstību un teratogenitāti žurkām bija > 900 reižu lielāks par iedarbību cilvēkam. Līmenis bez novērotas ietekmes toksiskai iedarbībai uz mātīti, embriju, augli un pēcnācējiem žurkām bija 49 reizes lielāks par iedarbību cilvēkam. Trušiem pie iedarbības līmeņa, kas > 1000 reižu pārsniedz iedarbību cilvēkam, teratogēnisku ietekmi nenovēroja. Līmenis bez novērotas ietekmes toksiskai iedarbībai uz embriju-augli trušiem bija 78 reižu lielāks par iedarbības līmeni cilvēkam, un toksiskai iedarbībai uz mātīti līmenis bez novērotas ietekmes bija 2,1 reižu lielāks nekā iedarbība cilvēkam. Tādēļ uzskata, ka linagliptīna ietekme uz reprodukciju pie cilvēka terapeitiskās iedarbības līmeņa nav raksturīga.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mannīts

Preželatinizēta ciete (kukurūzas)

Kukurūzas ciete

Kopovidons

Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze

Titāna dioksīds (E171)

Talks

Makrogols 6000

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienas devas perforēti alumīnija/alumīnija blisteri kartona kastītē pa 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 un 120 x 1 apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 24. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. marts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7.punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvuma/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trajenta 5 mg apvalkotās tabletes
Linagliptinum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur 5 mg linagliptīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 x 1 apvalkotās tabletes
14 x 1 apvalkotās tabletes
28 x 1 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotās tabletes
56 x 1 apvalkotās tabletes
60 x 1 apvalkotās tabletes
84 x 1 apvalkotās tabletes
90 x 1 apvalkotās tabletes
98 x 1 apvalkotās tabletes
100 x 1 apvalkotās tabletes
120 x 1 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Trajenta 5 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI (PERFORĒTI)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Trajenta 5 mg tabletes
Linagliptinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Trajenta 5 mg apvalkotās tabletes Linagliptinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Trajenta un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Trajenta lietošanas
3. Kā lietot Trajenta
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Trajenta
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Trajenta un kādam nolūkam tās lieto

Trajenta satur aktīvo vielu linagliptīnu, kas pieder pie zāļu grupas, kuras nosaukums ir “perorālie pret diabēta līdzekļi”. Perorālie pret diabēta līdzekļi ir zāles paaugstināta cukura līmeņa asinīs ārstēšanai. Tās darbojas, palīdzot organismam pazemināt cukura līmeni asinīs.

Trajenta lieto 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem, ja slimību nav iespējams atbilstoši kontrolēt tikai ar vienu iekšķīgi lietotu pret diabēta līdzekli (metformīnu vai sulfonilurīnvielas atvasinājumiem) vai diētu un fiziskām aktivitātēm. Trajenta drīkst lietot kopā ar citiem pret diabēta līdzekļiem, piem., metformīnu, sulfonilurīnvielas atvasinājumiem (piemēram, glimepirīdu vai glipizīdu), empagliflozīnu vai insulīnu.

Ir svarīgi ievērot ieteikumus par diētu un fiziskām aktivitātēm, ko Jums sniedzis ārsts vai medicīnas māsa.

2. Kas Jums jāzina pirms Trajenta lietošanas

Nelietojiet Trajenta šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret linagliptīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Konsultējieties ar savu ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms Trajenta lietošanas, ja:

- Jums ir 1. tipa cukura diabēts (Jūsu organisms nesintezē insulīnu) vai diabētiskā ketoacidoze (diabēta komplikācija ar augstu cukura līmeni asinīs, strauju ķermeņa masas zudumu, sliktu dūšu vai vemšanu). Trajenta nedrīkst lietot šo traucējumu ārstēšanai;
- Jūs lietojat pret diabēta zāles, ko dēvē par „sulfonilurīnvielas atvasinājumiem” (piemēram, glimepirīdu vai glipizīdu), Jūsu ārsts var vēlēties samazināt sulfonilurīnvielas atvasinājuma devu, lietojot to vienlaikus ar Trajenta, lai izvairītos no cukura līmeņa asinīs pārliekas samazināšanās;
- Jums ir bijušas alerģiskas reakcijas pret kādām citām zālēm, kuras Jūs lietojat, lai kontrolētu cukura līmeni asinīs;
- Jums ir vai ir bijusi aizkuņģa dziedzera slimība.

Ja Jums ir akūta pankreatīta simptomi, kā nepārejošas, stipras sāpes vēderā, konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums uz ādas parādās pūšļi, tas var liecināt par veselības problēmu, kuras nosaukums ir bullozais pemfigoīds. Jūsu ārsts var Jums likt pārtraukt lietot Trajenta.

Bieži sastopama cukura diabēta komplikācija ir cukura diabēta izraisīti ādas bojājumi. Jums ieteicams ievērot ieteikumus par ādas un pēdu aprūpi, ko Jums sniedzis ārsts vai medicīnas māsa.

Bērni un pusaudži

Trajenta nav ieteicama bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Gados vecāki pacienti

Ir ierobežota pieredze par lietošanu pacientiem pēc 80 gadu vecuma. Šī iemesla dēļ šie pacienti jāārstē uzmanīgi.

Citas zāles un Trajenta

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši Jums jāpastāsta ārstam, ja Jūs lietojat zāles, kas satur kādu no šīm aktīvajām vielām:

- karbamazepīnu, fenobarbitālu vai fenitoīnu (tās var tikt lietotas krampju (lēkmju) vai hronisku sāpju kontrolei);
- rifampicīnu (tā ir antibiotika, ko lieto infekciju (piemēram, tuberkulozes) ārstēšanai).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms, vai zāles Trajenta ir kaitīgas nedzimušam bērnam. Tāpēc, ja esat grūtniece, Jums ieteicams izvairīties no Trajenta lietošanas.

Nav zināms, vai Trajenta izdalās mātes pienā cilvēkam. Jūsu ārstam ir jāizlemj, vai pārtraukt barošanu ar krūti, vai izbeigt/neuzsākt ārstēšanu ar Trajenta.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Trajenta neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Trajenta lietošana kombinācijā ar zālēm, ko sauc par sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, un/vai insulīnu var izraisīt pārāk zemu cukura līmeni asinīs (hipoglikēmiju), kas, savukārt, var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, vai strādāt bez droša kāju atbalsta. Tomēr, nolūkā mazināt hipoglikēmijas iespējamību, būtu ieteicams veikt biežākus glikozes koncentrācijas asinīs mērījumus (īpaši tad, ja Trajenta lieto kombinācijā ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem un/vai insulīnu).

3. Kā lietot Trajenta

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums noteicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā Trajenta deva ir viena 5 mg tablete vienu reizi dienā.

Trajenta varat lietot kopā ar ēdienu vai atsevišķi.

Ārsts Jums var parakstīt Trajenta kopā ar citiem perorāliem pretdiabēta līdzekļiem. Atcerieties, ka Jums jālieto visas zāles tā, kā norādījis Jūsu ārsts, lai sasniegtu labākos rezultātus Jūsu veselībai.

Ja esat lietojis Trajenta vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Trajenta vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Trajenta

- Ja esat aizmirsis lietot Trajenta devu, lietojiet to, tiklīdz atceraties. Tomēr, ja jau ir tuvu nākamās devas lietošanas laiks, izlaidiet aizmirsto devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nekādā gadījumā nelietojiet divas devas vienā dienā.

Ja Jūs pārtraucat lietot Trajenta

Nepārtrauciet Trajenta lietošanu, ja neesat pirms tam konsultējies ar ārstu. Pārtraucot Trajenta lietošanu, Jums var paaugstināties cukura līmenis asinīs.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Daži simptomi, kuru gadījumā nekavējoties nepieciešama medicīniska palīdzība

Jums nekavējoties jāpārtrauc Trajenta lietošana un jādodas pie sava ārsta, ja Jums ir turpmāk minētie simptomi, kas norāda uz zemu cukura līmeni asinīs: trīce, svīšana, nemiers, neskaidra redze, lūpu tirpšana, ādas bālums, noskaņojuma pārmaiņas vai apjukums (hipoglikēmija). Lietojot Trajenta kopā ar metformīnu un sulfonilurīnvielas atvasinājumu, viena no konstatētajām blakusparādībām ir hipoglikēmija (biežums- ļoti bieži, var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem).

Dažiem pacientiem ir bijušas alerģiskas jeb paaugstinātas jutības reakcijas (biežums- retāk, var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem, lietojot tikai Trajenta), kas var būt nopietnas, ieskaitot sēkšanu krūtīs un elpas trūkumu (bronhu hiperreaktivitāte, biežums- nav zināmi, lietojot tikai Trajenta, biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Dažiem pacientiem var rasties izsitumi (biežums- retāk), nātrene (biežums- reti, var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem) un sejas, lūpu, mēles un rīkles tūska, kas var izraisīt elpošanas vai rīšanas traucējumus (angioedēma; biežums- reti). Ja Jums rodas jebkura no augstāk minētajām slimības pazīmēm, nekavējoties pārtrauciet Trajenta lietošanu un konsultējieties ar ārstu. Jūsu ārsts nozīmēs Jums zāles alerģijas ārstēšanai un nomainīs cukura diabēta terapiju.

Dažiem pacientiem bijis aizkuņģa dziedzera iekaisums (pankreatīts; biežums- nav zināmi, lietojot tikai Trajenta).

PĀRTRAUCIET lietot Trajenta un nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jūs konstatējat jebkuru no šīm nopietnām blakusparādībām:

- stipras un nepārejošas sāpes vēderā (kuņģa apvidū), kuras var sniegties līdz pat mugurai, kā arī slikta dūša un vemšana, jo tās var liecināt par aizkuņģa dziedzera iekaisumu (pankreatītu).

Dažiem pacientiem, kuri lietojuši tikai Trajenta, ir bijušas šādas blakusparādības:

- bieži: paaugstināts lipāzes līmenis asinīs;
- retāk: deguna vai rīkles iekaisums (nazofaringīts), klepus, alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība);
- reti: paaugstināts amilāzes līmenis asinīs.

Dažiem pacientiem Trajenta un metformīna lietošanas laikā ir bijušas šādas blakusparādības:

- bieži: paaugstināts lipāzes līmenis asinīs;
- retāk: deguna vai rīkles iekaisums (nazofaringīts), alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība), klepus, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs.

Dažiem pacientiem Trajenta un insulīna lietošanas laikā bijušas šādas blakusparādības:

- bieži: paaugstināts lipāzes līmenis asinīs;
- retāk: deguna vai rīkles iekaisums (nazofaringīts), alergiskas reakcijas (paaugstināta jutība), klepus, pankreatīts, aizcietējums;
- nav zināmi: paaugstināts amilāzes līmenis asinīs.

Dažiem pacientiem Trajenta, metformīna un sulfonilurīnvielas atvasinājuma lietošanas laikā ir bijušas šādas blakusparādības:

- bieži: paaugstināts lipāzes līmenis asinīs;
- retāk: alergiskas reakcijas (paaugstināta jutība), paaugstināts amilāzes līmenis asinīs;
- nav zināmi: deguna vai rīkles iekaisums (nazofaringīts), klepus.

Dažiem pacientiem Trajenta, metformīna un empagliflozīna lietošanas laikā ir bijušas šādas blakusparādības:

- bieži: paaugstināts lipāzes līmenis asinīs;
- retāk: paaugstināts amilāzes līmenis asinīs;
- nav zināmi: deguna vai rīkles iekaisums (nazofaringīts), alergiskas reakcijas (paaugstināta jutība), klepus.

Citas iespējamās Trajenta blakusparādības ir:

- nav zināms: pūšļu veidošanās uz ādas (bullozais pemfigoīds).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Trajenta

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet Trajenta, ja iepakojums ir bojāts, vai ir pazīmes, kas liecina, ka tas ir bijis atvērts.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Trajenta satur

- Aktīvā viela ir linagliptīns.
Katra apvalkotā tablete (tablete) satur 5 mg linagliptīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mannīts, preželatinizēta ciete (kukurūzas), kukurūzas ciete, kopovidons, magnija stearāts
Apvalks: hipromeloze, titāna dioksīds (E171), talks, makrogols (6000), sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Trajenta ārējais izskats un iepakojums

- Trajenta 5 mg ir gaiši sarkanas apaļas apvalkotas tabletes, kuru diametrs ir 8 mm. Tām vienā pusē ir iespaidums „D5” un Boehringer Ingelheim logotips otrā pusē.
- Trajenta ir pieejams vienas devas perforētos alumīnija/alumīnija blisteros. Iepakojuma lielumi ir 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 un 120 x 1 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:
<http://www.ema.europa.eu>.