

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trajenta 5 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 5 mg ta' linagliptin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola tonda miksija b'rita b'dijametru ta' 8 mm ta' lewn aħmar ċar, imnaqqxa b'"D5" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trajenta huwa indikat f'adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2 bħala addizzjoni għad-dieta u l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku bħala:  
monoterapija

- meta metformin ma jkunx xieraq minħabba intolleranza, jew ikun kontraindikant minħabba indeboliment tal-kliwi.

terapija ta' kombinazzjoni

- f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn għall-kura tad-dijabete, inkluż l-insulina, meta dawn ma jipprovdwx kontroll glicemiku adegwat (ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għal data disponibbli fuq kombinazzjonijiet differenti).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

#### Pożoloġija

Id-doża ta' linagliptin hi ta' 5 mg darba kuljum. Meta linagliptin jiżded ma' metformin, id-doża ta' metformin għandha tibqa' l-istess, u linagliptin għandu jinghata fl-istess hin.

Meta linagliptin jintuża flimkien ma' sulphonylurea jew ma' insulina, doża iktar baxxa ta' sulphonylurea jew insulina, għandha tiġi kkunsidrata biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-kliwi*

Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, l-ebda aġġustament fid-doża għal linagliptin mhu meħtieġ.

##### *Indeboliment tal-fwied*

Studji farmakokinetiċi jissuġġerixxu li l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied iżda l-esperjenza klinika f'dawn il-pazjenti hi limitata.

##### *Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ ibbażat fuq l-età.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Linagliptin huwa kontraindikant fit-tfal u adolexxenti ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta fi kwalunkwe hin tal-jum. Jekk wiehded jinsa jiehu doża, din għandha tittiehed hekk kif il-pazjent jiftakar. M'għandhiex tittiehed aktar minn darba fl-istess jum.

## **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

## **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu**

### Ġenerali

Linagliptin m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete mellitus ta' tip 1 jew għal trattament ta' ketoacidożi diabetika.

### Ipoglicemija

Linagliptin waħdu wera inċidenza ta' ipoglicemija komparabbli ma' placebo.

Fi provi kliniċi ta' linagliptin bhala parti minn terapija kkombinata ma' prodotti mediċinali li mhumiex magħrufa li jikkawżaw ipoglicemija (metformin), ir-rati ta' ipoglicemija rrappurtati b'linagliptin kienu simili għar-rati f'pazjenti li kienu qed jieħdu placebo.

Meta linagliptin żdied ma' sulphonylurea (fuq sfond ta' metformin), l-inċidenza ta' ipoglicemija żdiedet meta mqabbla ma' placebo (ara sezzjoni 4.8).

Sulphonylureas u insulina huma magħrufa li jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, wiehded għandu joqgħod attent meta linagliptin jintuża flimkien ma' sulphonylurea u/jew insulina. Tnaqqis fid-doża ta' sulphonylurea jew insulina, tista' tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.2).

### Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 ġie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Pankreatite akuta kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jieħdu linagliptin. Fi studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali (CARMELINA) b'perjodu medjan ta' osservazzjoni ta' 2.2 snin, kienet irrappurtata pankreatite akuta aġġudikata f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u f'0.1% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite akuta. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Trajenta għandu jitwaqqaf; jekk pankreatite akuta tiġi kkonfermata, Trajenta m'għandux jinbeda mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' pankreatite.

### Pemfigojd bulluża

Pemfigojd bulluża kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jieħdu linagliptin. Fl-istudju CARMELINA, pemfigojd bulluża kienet irrappurtata f'0.2% tal-pazjenti li kienu fuq trattament b'linagliptin u fl-ebda pazjent fuq il-placebo. Jekk ikun hemm suspett ta' pemfigojd bulluża, Trajenta għandu jitwaqqaf.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

### Evalwazzjoni *in vitro* ta' interazzjonijiet

Linagliptin hu impeditur kompetittiv dgħajef u impeditur minn dgħajef sa moderat ibbażat fuq mekkanizmu ta' isożima CYP CYP3A4, iżda ma jimpedixxi isożimi oħrajn ta' CYP. Mhux induttur ta' isożimi ta' CYP.

Linagliptin hu substrat ta' P-glikoproteina, u jinibixxi t-trasport ta' digoxin li jsir permezz ta' P-glikoproteina b'potenza baxxa. Ibbażat fuq dawn ir-riżultati u studji dwar l-interazzjoni *in vivo*, linagliptin hu kkunsidrat li mhux probabbli jikkawża interazzjonijiet ma' substrati oħrajn ta' P-gp.

### Evalwazzjoni in vivo ta' interazzjonijiet

#### L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq linagliptin

Dejta klinika deskritta hawn taht tissuggerixxi li hemm riskju żgħir għal interazzjonijiet klinikament sinifikanti minn prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu.

*Rifampicin:* l-ġhoti multipli ripetutament ta' 5 mg ta' linagliptin ma' rifampicin, induttur potenti ta' P-glycoprotein u CYP3A4, irriżulta fi tnaqqis ta' 39.6% u 43.8% fl-AUC u fis- $C_{max}$  fl-istat fiss ta' linagliptin rispettivament, u tnaqqis ta' madwar 30% fl-inibizzjoni minima ta' DPP-4. Għaldaqstant, l-effikaċja shiħa ta' linagliptin flimkien ma' indutturi qawwija ta' P-gp tista' ma tintlaħaqx, partikularment jekk dawn jingħataw fit-tul. L-ġhoti flimkien ma' indutturi qawwija oħrajn ta' P-glikoproteina u CYP3A4, bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin ma' giex studjat.

*Ritonavir:* l-ġhoti flimkien ta' doża waħda orali ta' 5 mg ta' linagliptin u doži orali multipli ta' 200 mg ta' ritonavir, impeditur potenti ta' P-glycoprotein u CYP3A4, ziedu l-AUC u s- $C_{max}$  ta' linagliptin b' madwar id-doppju u t-tripplu, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet mhux imwaħħla, li normalment ikunu inqas minn 1% tad-doża terapewtika ta' linagliptin, ziedu b'4-5-darbiet wara l-ġhoti flimkien ma' ritonavir. Simulazzjonijiet tal-konċentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma fl-istat fiss bi u mingħajr ritonavir urew li ż-zieda fl-espożizzjoni mhux se tkun assoċjata ma' zieda fl-akkumulazzjoni. Dan it-tibdil fil-farmakokinetika ta' linagliptin ma' kienx ikkunsidrat li kien klinikament rilevanti. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament rilevanti mhux se jkunu mistennija ma' impedituri oħrajn ta' P-glikoproteina/CYP3A4.

*Metformin:* l-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' 850 mg ta' metformin tliet darbiet kuljum ma' 10 mg ta' linagliptin darba kuljum ma' biddlux klinikament il-farmakokinetika ta' linagliptin b' mod sinifikanti f'voluntiera b'saħħithom.

*Sulphonylureas:* il-farmakokinetika fl-istat fiss ta' 5 mg ta' linagliptin ma' nbidlitx bl-ġhoti fl-istess hin ta' doża waħda ta' 1.75 mg ta' glibenclamide (glyburide).

#### L-effetti ta' linagliptin fuq prodotti mediċinali oħrajn

Fl-istudji kliniċi, kif deskritt hawn taht, linagliptin ma' kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' metformin, glyburide, simvastatin, warfarin, digoxin jew kontraċettivi orali u pprova evidenza *in vivo* ta' propensità baxxa biex jikkawża interazzjonijiet tal-prodott mediċinali ma' substrati ta' CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina, u t-trasportatur katajonikukatajoniku organiku (OCT).

*Metformin:* l-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' kuljum ta' 10 mg ta' linagliptin ma' 850 mg ta' metformin, substrat ta' OCT, ma' kellu l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' metformin f'voluntiera b'saħħithom. Għalhekk, linagliptin mhuwiex impeditur tat-trasport li jsir permezz ta' OCT.

*Sulphonylureas:* l-ġhoti flimkien ta' doži multipli orali ta' 5 mg ta' linagliptin u doża orali waħda ta' 1.75 mg ta' glibenclamide (glyburide) irriżulta fi tnaqqis klinikament mhux rilevanti ta' 14% kemm tal-AUC kif ukoll tas- $C_{max}$  ta' glibenclamide. Minħabba li glibenclamide jiġi mmetabolizzat prinċipalment minn CYP2C9, din id-dejta tkompli ssostni l-konkluzjoni li linagliptin mhuwiex impeditur ta' CYP2C9. Interazzjonijiet klinikament sinifikanti mhux se jkunu mistennija ma' sulphonylureas oħrajn (eż., glipizide, tolbutamide, u glimepiride) li, bħal glibenclamide, jiġu eliminati prinċipalment minn CYP2C9.

*Digoxin:* l-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' kuljum ta' 5 mg ta' linagliptin ma' doži multipli ta' 0.25 mg ta' digoxin ma' kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin f'voluntiera b'saħħithom. Għalhekk, linagliptin mhuwiex impeditur tat-trasport li jsir permezz ta' glikoproteina-P *in vivo*.

*Warfarin:* doži multipli ta' kuljum ta' 5 mg ta' linagliptin ma' biddlux il-farmakokinetika ta' S(-) jew R(+) warfarin, substrat ta' CYP2C9, li jingħata f' doża waħda.

*Simvastatin*: doži multipli ta' kuljum ta' linagliptin kellhom effett minimu fuq l-istat fiss tal-farmakokinetika ta' simvastatin, substrat sensitiv ta' CYP3A4, f'voluntiera b'saħħithom. Wara l-ghoti ta' doża supratherapewtika ta' 10 mg ta' linagliptin fl-istess hin ma' 40 mg ta' simvastatin kuljum għal 6 ijiem, l-AUC ta' simvastatin fil-plażma żdied b'34%, u  $s-C_{max}$  tal-plażma b'10%.

*Kontraċettivi orali*: l-ghoti flimkien ma' 5 mg ta' linagliptin ma biddilx il-farmakokinetika fl-istat fiss ta' levonorgestrel jew ethinylestradiol.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

##### Tqala

L-użu ta' linagliptin ma ġiex studjat f'nisa tqal. Studji f'animali ma urewx effetti tossiċi diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Bħala prekawzjoni hu preferribli li ma jintuzax linagliptin waqt it-tqala.

##### Treddigh

Dejta farmakodinamika fl-animali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' linagliptin jew tal-metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed terda' mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament bi linagliptin, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament tal-omm.

##### Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar il-fertilità fil-bniedem b'linagliptin. Studji fuq l-animali ma jurux effetti diretti jew indiretti li jagħmlu ħsara fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Linagliptin m'għandu l-ebda effett, jew f'it li xejn għandu effett, fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju ta' ipoglicemija speċjalment meta mogħti ma' sulphonylurea u/jew insulina.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fl-analizi miġbura tal-provi bi placebo bħala kontroll, l-inċidenza totali ta' każijiet avversi f'pazjenti ttrattati bi placebo kienet simili għal linagliptin 5 mg (63.4% kontra 59.1%). It-twaqqif tat-terapija minħabba każijiet avversi kienet oġġla f'pazjenti li rċievew placebo meta mqabbla ma' linagliptin 5 mg (4.3% kontra 3.4%).

L-iktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod frekwenti kienet "ipoglicemija" osservata bil-kombinazzjoni tripla, linagliptin flimkien ma' metformin flimkien ma' sulphonylurea 14.8% vs. 7.6% fil-placebo.

Fl-istudji bil-placebo bħala kontroll, 4.9% tal-pazjenti kellhom "ipoglicemija" bħala reazzjoni avversa taħt linagliptin. Minn dawn, 4.0% kienu ħfief u 0.9% kienu moderati u 0.1% kienu kklassifikati bħala severi fl-intensità tagħhom. Il-pankreatite ġiet irrappurtata iktar ta' spiss f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal linagliptin (7 każijiet f'6,580 pazjent li rċievew linagliptin kontra 2 każijiet f'4,383 pazjent li rċievew placebo).

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Minħabba l-impatt tat-terapija fl-isfond fuq ir-reazzjonijiet avversi (eż. fuq ipoglicemiji), ir-reazzjonijiet avversi ġew analizzati skont il-korsijiet ta' trattament rispettivi (monoterapija, terapija addizzjonali ma' metformin u terapija addizzjonali ma' metformin flimkien ma' sulphonylurea u terapija addizzjonali ma' insulina).

L-istudji bi placebo bhala kontroll kienu jinkludu studji fejn linagliptin inghata jew bhala

- monoterapija b'tul ta' zmien qasir ta' sa 4 gimghat
- monoterapija b'tul ta' zmien ta'  $\geq 12$ -il gimgha
- terapija addizzjonali ma' metformin
- terapija addizzjonali ma' metformin + sulphonylurea
- terapija addizzjonali ma' metformin + empagliflozin
- terapija addizzjonali ma' insulina bi jew minghajr metformin

Ir-reazzjonijiet avversi kklassifikati skont is-sistema tal-organi u t-termini ppreferuti MedDRA rrappurtati f'pazjenti li rċivew 5 mg ta' linagliptin fi studji double-blind bhala monoterapija jew bhala terapija addizzjonali huma pprezentati fit-tabella t'hawn taht (ara tabella 1).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bhala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $<1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $<1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $<1/1,000$ ), rari hafna ( $<1/10,000$ ) jew mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti li rċievew linagliptin 5 mg kuljum bhala monoterapija jew bhala terapiji addizzjonali fi prova klinika u minn esperjenza wara t-tqeghid fis-suq)

Klassifika tas-sistemi u tal-organi Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>	
Nazofaringite	mhux komuni
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>	
Sensittività eċċessiva (eż. iperreattività tal-bronki)	mhux komuni
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>	
Ipoglicemija <sup>1</sup>	komuni ħafna
<b>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</b>	
Sogħla	mhux komuni
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>	
Pankreatite	rari <sup>#</sup>
Stitikezza <sup>2</sup>	mhux komuni
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	
Anġjoedima*	rari
Urtikarja*	rari
Raxx*	mhux komuni
Pemfigojd bulluża	rari <sup>#</sup>
<b>Investigazzjonijiet</b>	
Żieda ta' amylase	mhux komuni
Żieda ta' lipase**	komuni

\* Ibbażat fuq esperjenza wara t-tqeghid fis-suq

\*\* Ibbażat fuq żidiet fil-lipase >3xULN osservati fi provi kliniċi

<sup>#</sup> Ibbażat fuq l-Istudju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA), ara wkoll hawn taht

<sup>1</sup> Reazzjoni avversa osservata f'kombinazzjoni ma' metformin u sulphonylurea

<sup>2</sup> Reazzjoni avversa osservata f'kombinazzjoni mal-insulina

#### Studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA)

L-istudju CARMELINA evalwa s-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin kontra l-plaċebo f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 u b'riskju CV miżjud muri permezz ta' storja ta' mard makrovaskulari jew renali stabbilit (ara sezzjoni 5.1). L-istudju inkluda 3494 pazjent ittrattati b'linagliptin (5 mg) u 3485 pazjent ittrattati bil-plaċebo. Iż-żewġ trattamenti kienu miżjudi ma' kura standard immirata lejn standards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u fatturi ta' riskju CV. L-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji f'pazjenti li kienu qed jirċievu linagliptin kienet simili għal dik f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. *Data* dwar is-sigurtà minn dan l-istudju kienet konformi mal-profil tas-sigurtà preċedenti magħruf ta' linagliptin.

Fil-popolazzjoni ttrattata, avvenimenti ipoglicemiċi severi (li jeħtieġu għajjnuna) kienu rrapportati fi 3.0% tal-pazjenti fuq linagliptin u fi 3.1% ta' dawk fuq il-plaċebo. Fost pazjenti li kienu qed jużaw sulphonylurea fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet ta' 2.0% f'pazjenti ttrattati

b'linagliptin u 1.7% f' pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Fost pazjenti li kienu qed jużaw l-insulina fil-linja bazi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet ta' 4.4% f' pazjenti ttrattati b'linagliptin u 4.9% f' pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Fil-perjodu globali ta' osservazzjoni tal-istudju pankreatite akuta agġudikata kienet irrappurtata f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u f'0.1% tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Fl-istudju CARMELINA, pemfigojd bulluża kienet irrappurtata f'0.2% tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u fl-ebda pazjent ittrattat bil-plaċebo.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

### Sintomi

Waqt il-provi kliniċi kkontrollati f' pazjenti b' saħħithom, doži waħidhom ta' sa 600 mg ta' linagliptin (ekwivalenti għal 120 darba tad-doża rrakkomandata) kienu ġeneralment ittollerati tajjeb. M'hemmx esperjenza b'doži ta' aktar minn 600 mg fil-bnedmin.

### Terapja

F'każ ta' doża eċċessiva, hu raġonevoli li jintużaw il-miżuri ta' appoġġ tas-soltu, eż., jitneħħa l-materjal mhux assorbit mill-apparat gastrointestinali, jintuża monitoraġġ kliniku u jinbdew miżuri kliniċi jekk ikun meħtieġ.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw għal trattament tad-dijabete, impedituri ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), Kodiċi ATC: A10BH05

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Linagliptin hu impeditur tal-enzima DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5) enzima li hi involuta fl-inattivazzjoni tal-ormoni ta' incretin GLP-1 u GIP (peptide-1 jixbah lil glucagon, polypeptide insulinotropiku dipendenti fuq il-glucose). Dawn l-ormoni malajr jiġu ddegradati mill-enzima DPP-4. Iż-żewġ ormoni ta' incretin huma involuti fir-regolazzjoni fiżjoloġika tal-omeostazi tal-glucose. Incretins jitnixxu f'livell bażali baxx matul il-jum u l-livelli jiżdiedu immedjatament wara l-ikel. GLP-1 u GIP iżidu l-bijosintesi tal-insulina u t-nixxija miċ-ċelluli beta pankreatiċi fil-preżenza ta' livelli normali u għolja ta' glucose fid-dem. Flimkien ma' dan, GLP-1 inaqqas ukoll it-nixxija ta' glucagon minn ċelluli alpha pankreatiċi, u dan jirriżulta fi tnaqqis tal-produzzjoni ta' glucose fil-fwied. Linagliptin jeħel b'mod effettiv haġna ma' DPP-4 b'mod riversibbli u għaldaqstant iwassal għal żieda sostnuta u t-titwil tal-livelli attivi ta' incretin. Linagliptin iżid, b'mod dipendenti fuq il-glucose, it-nixxija tal-insulina u jnaqqas it-nixxija ta' glucagon, u b'hekk jirriżulta f'titjib globali fl-omeostazi tal-glucose. Linagliptin jeħel b'mod selettiv ma' DPP-4 u juri selettività ta' >10,000 darba kontra attività ta' DPP-8 jew DPP-9 *in vitro*.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Kien hemm 8 provi b'kontrolli ta' fażi III li kienu jinvolvu 5,239 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, li minnhom 3,319 kienu ttrattati b'linagliptin, biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà. Dawn l-istudji kellhom 929 pazjent ta' 65 sena jew aktar li kienu fuq linagliptin. Kien hemm ukoll 1,238 pazjent b'indeboliment haġif tal-kliewi, u 143 pazjent fuq linagliptin b'indeboliment moderat tal-kliewi. Linagliptin darba kuljum kiseb titjib klinikament sinifikanti fil-kontroll glicemiku, mingħajr l-ebda



tibdil klinikament rilevanti fil-piż tal-ġisem. It-tnaqqis fl-emoglobina glycosylated A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) kien simili fis-sottogruppi differenti li kienu jinkludu s-sess, l-età, indeboliment tal-kliewi u indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI). Linja bażi oghla ta' HbA<sub>1c</sub> li kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fl-HbA<sub>1c</sub>. Kien hemm differenza sinifikanti fit-tnaqqis f'HbA<sub>1c</sub> bejn pazjenti Azjatiċi (0.8%) u pazjenti ta' razza Bajda (0.5%) fl-istudji miġbura.

#### *Linagliptin mogħti waħdu lil pazjenti ineligibbli għal metformin*

L-effikaċja u s-sigurtà tal-monoterapija ta' linagliptin ġew evalwati fi studju double blind bi placebo bħal kontroll li dam 24 ġimġha. It-trattament b'linagliptin darba kuljum b'doża ta' 5 mg gabet titjib sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub> (bidla ta' -0.69% meta mqabbel mal-placebo), f'pazjenti b'HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi ta' 8%. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fl-istat sajjem (FPG), fil-glucose sagħtejn wara l-ikel (PPG) meta mqabbel mal-placebo. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet simili għal placebo.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin mogħti waħdu ġew evalwati wkoll f'pazjenti li għalihom it-terapija b'metformin mhijiex adattata, minhabba l-intollerabilità, jew hija kontraindikata minhabba indeboliment tal-kliewi, fi studju double blind bi placebo bħala kontroll li dam 18-il ġimġha. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub>, (bidla ta' -0.57% meta mqabbel mal-placebo), minn medja ta' HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi ta' 8.09%. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma (FPG) fl-istat sajjem meta mqabbel ma' placebo. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet simili għal placebo.

#### *Linagliptin bħala zieda mat-terapija b'metformin*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin flimkien ma' metformin ġew evalwati fi studju double blind bi placebo bħala kontroll li dam 24 ġimġha. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub>, (bidla ta' -0.64% meta mqabbel mal-placebo), minn medja ta' HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi ta' 8%. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fl-istat sajjem (FPG), u fil-glucose sagħtejn wara l-ikel (PPG) meta mqabbel mal-placebo. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet simili għal placebo.

#### *Linagliptin bħala terapija addizzjonali ma' kumbinazzjoni ta' terapija b'metformin u sulphonylurea*

Sar studju bi placebo bħala kontroll li dam 24 ġimġha biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin 5 mg mal-placebo, f'pazjenti mhux ittrattati biżżejjed b'kumbinazzjoni ma' metformin u sulphonylurea. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub>, (bidla ta' -0.62% meta mqabbel mal-placebo), minn medja ta' HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi ta' 8.14%. Linagliptin ukoll wera titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fl-istat sajjem (FPG) tal-pazjenti, u fil-livell tal-glucose sagħtejn wara l-ikel (PPG), meta mqabbel mal-placebo.

#### *Linagliptin bħala terapija addizzjonali ma' terapija ta' kombinament ta' metformin u empagliflozin*

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin u b'empagliflozin (10 mg (n = 247) jew 25 mg (n = 217)), kura ta' 24 ġimġha b'terapija addizzjonali ta' linagliptin 5 mg irriżulta fi tnaqqis medju fl-HbA<sub>1c</sub> aġġustat mil-linja bażi b'-0.53% (differenza sinifikanti meta mqabbel ma' placebo ta' terapija addizzjonali -0.32% (95% CI -0.52, -0.13)) u -0.58% (differenza sinifikanti meta mqabbel ma' placebo ta' terapija addizzjonali -0.47% (95% CI -0.66; -0.28)), rispettivament. Proporzjon statistikament ferm ikbar ta' pazjenti b'HbA<sub>1c</sub> tal-linja bażi  $\geq$  7.0% u kkurati b'linagliptin 5 mg kisbu HbA<sub>1c</sub> fil-mira ta' < 7% meta mqabbel ma' placebo.

#### *Linagliptin bħala terapija addizzjonali ma' insulina*

L-effikaċja u s-sigurtà taż-zieda ta' linagliptin 5 mg ma' insulina waħidha jew flimkien ma' metformin u/jew pioglitazone ġew evalwati fi studju double blind bi placebo bħala kontroll li dam 24 ġimġha. Linagliptin ġab titjib sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub> (-0.65% meta mqabbel mal-placebo) minn medja ta' HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi ta' 8.3%. Linagliptin ipprova wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fl-istat sajjem (FPG), u porzjon akbar ta' pazjenti laħqu l-mira ta' HbA<sub>1c</sub> ta' < 7.0%, meta mqabbel mal-placebo. Dan inkiseb b'doża stabbli ta' insulina (40.1 IU). Il-piż tal-ġisem ma varjax b'mod sinifikanti bejn il-gruppi. L-effetti fuq il-lipidi fil-plażma kienu negligibbli. L-inċidenza osservata ta'

ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet simili għal placebo (22.2% linagliptin; 21.2% placebo).

*Dejta ta' 24 xahar minn linagliptin, bhala terapija addizzjonali ma' metformin meta mqabbel ma' glimepiride*

Fi studju li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà taż-żieda ta' linagliptin 5 mg jew glimepiride (doża medja ta' 3 mg) f'pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat li kienu fuq terapija b'metformin mogħti waħdu, it-tnaqqis medju f'HbA<sub>1c</sub> kien ta' -0.16% b'linagliptin (medja tal-linja bażi ta' HbA<sub>1c</sub> ta' 7.69%) u -0.36% bi glimepiride (medja tal-linja bażi ta' HbA<sub>1c</sub> ta' 7.69%). b'medja ta' differenza fit-trattament ta' 0.20% (97.5% CI: 0.09, 0.299). L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-grupp ta' linagliptin (7.5%) kienet iktar baxxa b'mod sinifikanti minn dik fil-grupp ta' glimepiride (36.1%). Il-pazjenti ttrattati b'linagliptin urew tnaqqis medju sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-gisem meta mqabbel ma' żieda sinifikanti fil-piż f'pazjenti li nġhataw glimepiride (-1.39 vs +1.29 kg).

*Linagliptin bhala terapija addizzjonali f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, dejta ta' 12-il ġimgħa bi placebo bhala kontroll (sfond stabbli) u estensjoni ta' 40 ġimgħa bi placebo bhala kontroll (sfond aġġustabbli).*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin ġew evalwati wkoll f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2 b'indeboliment sever tal-kliewi fi studju double blind kontra l-placebo li dam 12-il ġimgħa, li matulu terapiji glicemiċi fl-isfond inżammu stabbli. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (80.5%) ħadu l-insulina bhala terapija fl-isfond, waħidha jew flimkien ma' mediċini orali antidijabetiċi oħrajn bħal sulphonylurea, glinide u pioglitazone. Kien hemm perijodu ta' follow-up addizzjonali ta' 40 ġimgħa li matulu setgħu isiru aġġustamenti fid-doża fit-terapiji antidijabetiċi li kienu qed jingħataw.

Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub>, (bidla ta' -0.59% meta mqabbel mal-placebo wara 12-il ġimgħa), minn medja ta' HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi ta' 8.2%. Id-differenza osservata f'HbA<sub>1c</sub> fuq il-placebo kienet ta' -0.72% wara 52 ġimgħa.

Il-piż tal-gisem ma varjax b'mod sinifikanti bejn il-gruppi. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet oġhla mill-placebo, minħabba li kien hemm żieda ta' każijiet ipoglikemiċi asintomatiċi. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi f'każijiet ipoglikemiċi severi.

*Linagliptin bhala terapija addizzjonali f'anzjani (età ta' ≥ 70 sena) b'dijabete ta' tip 2*

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin f'anzjani (età ta' ≥ 70 sena) b'dijabete ta' tip 2 ġew evalwati fi studju double blind li dam 24 ġimgħa. Il-pazjenti rċivew metformin u/jew sulphonylurea u/jew insulina bhala terapija fl-isfond. Id-doži ta' prodotti mediċinali kontra d-dijabete fl-isfond inżammu stabbli matul l-ewwel 12-il ġimgħa, u wara dan il-perjodu, aġġustamenti kienu permessi. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA<sub>1c</sub> (bidla ta' -0.64% meta mqabbel mal-placebo wara 24 ġimgħa), minn medja ta' HbA<sub>1c</sub> fil-linja bażi ta' 7.8%. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma (FPG) fl-istat sajjem meta mqabbel ma' placebo. Il-piż tal-gisem ma varjax b'mod sinifikanti bejn il-gruppi.

*Studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA)*

CARMELINA kien studju randomised fuq 6979 pazjent b'dijabete tat-tip 2 b'riskju CV miżjud muri permezz ta' storja ta' mard makrovaskulari jew renali stabbilit li kienu ttrattati b'linagliptin 5 mg (3494) jew placebo (3485) miżjuda ma' kura standard immirata lejn standards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub>, fatturi ta' riskju CV u mard tal-kliewi. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 1211-il pazjent (17.4%) b'età ta' ≥ 75 sena u 4348 (62.3%) pazjent b'indeboliment renali. Madwar 19% tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' ≥45 sa <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, 28% tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' ≥30 sa <45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> u 15% kellhom eGFR ta' < 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. HbA<sub>1c</sub> medja fil-linja bażi kienet ta' 8.0%.

L-istudju kien maħsub biex juri nuqqas ta' inferjorità għall-punt finali kardjovaskulari primarju li kien kompost mill-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari jew infart mijokardjaku (MI - *myocardial infarction*) mhux fatali jew puplesija mhux fatali (3P-MACE). Il-punt finali kompost tal-kliewi kien

definit bhala mewt tal-kliewi jew marda tal-kliewi fl-aħhar stadju sostnuta jew tnaqqis sostnut ta' 40% jew aktar fl-eGFR.

Wara segwitu medjan ta' 2.2 snin, linagliptin, meta miżjud mal-kura tas-soltu, ma ziedx ir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri jew avvenimenti b'riżultat tal-kliewi. Ma kien hemm l-ebda zieda fir-riskju ta' dhul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb li kien punt finali addizzjonali agġudikat osservat meta mqabbel mal-kura tas-soltu minghajr linagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (ara tabella 2).

Tabella 2 Riżultati kardjovaskulari u renali skont il-grupp ta' trattament fl-istudju CARMELINA

	Linagliptin 5mg		Plaċebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)
	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1000 PY*	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1000 PY*	
Numru ta' pazjenti	3494		3485		
Kompost CV primarju (Mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89, 1.17)**
Kompost sekondarju tal-kliewi (mewt tal-kliewi, ESRD, tnaqqis sostnut ta' 40% fl-eGFR)	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04 (0.89, 1.22)
Mortalità minn kull kawża	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84, 1.13)
Mewt CV	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96 (0.81, 1.14)
Dhul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90 (0.74, 1.08)

\* PY=snin ta' pazjent

\*\* Test fuq nuqqas ta' inferjorità biex juri li l-oghla limitu ta' CI ta' 95% għall-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3

Fl-analizi għall-progressjoni tal-albuminurja (bidla minn albuminurja normali għal mikro- jew makroalbuminurja, jew minn mikroalbuminurja għal makroalbuminurja) il-proporzjon ta' periklu stmat kien ta' 0.86 (CI ta' 95% 0.78, 0.95) għal linagliptin kontra l-plaċebo.

#### Studju b'linagliptin dwar is-sigurtà kardjovaskulari (CAROLINA)

CAROLINA kien studju randomised fuq 6,033 pazjent b'dijabete tat-tip 2 bikrija u riskju CV akbar jew komplikazzjonijiet stabbiliti li kienu ttrattati b'linagliptin 5 mg (3,023) jew glimepiride 1-4 mg (3,010) miżjuda ma' kura standard (inkluża terapija fl-isfond b'metformin fi 83% tal-pazjenti) li fih kienu mmirati standards reġjonali għal HbA<sub>1c</sub> u għal fatturi ta' riskju CV. L-età medja għall-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 64 sena u kienet tinkludi 2,030 (34%) pazjent b'età ta' ≥ 70 sena. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 2,089 (35%) pazjent b'mard kardjovaskulari u 1,130 (19%) pazjent b'indeboliment tal-kliewi b'eGFR < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> fil-linja bażi. HbA<sub>1c</sub> medja fil-linja bażi kienet ta' 7.15%.

L-istudju kien maħsub biex juri nuqqas ta' inferjorità għall-punt finali kardjovaskulari primarju li kien kompost mill-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari jew infart mijokardijaku (MI - *myocardial infarction*) mhux fatali jew puplesija mhux fatali (3P-MACE).

Wara segwitu medjan ta' 6.25 sena, linagliptin ma ziedx ir-riskju ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (ara tabella 3) meta mqabbel ma' glimepiride. Ir-riżultati kienu konsistenti għal pazjenti b' metformin jew minghajru.

Tabella 3 Avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE - major adverse cardiovascular events) u mortalità skont il-grupp ta' trattament fl-istudju CAROLINA

	Linagliptin 5mg		Glimepiride (1-4mg)		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)
	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1000 PY*	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1000 PY*	
Numru ta' pazjenti	3023		3010		
Kompost CV primarju (Mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)**
Mortalità minn kull kawża	308 (10.2)	16.8	336 (11.2)	18.4	0.91 (0.78, 1.06)
Mewt CV	169 (5.6)	9.2	168 (5.6)	9.2	1.00 (0.81, 1.24)
Dhul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb	112 (3.7)	6.4	92 (3.1)	5.3	1.21 (0.92, 1.59)

\* PY=snin ta' pazjent

\*\* Test fuq nuqqas ta' inferjorità biex juri li l-oghla limitu ta' CI ta' 95% għall-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3

Għall-perjodu kollu ta' trattament (żmien medjan bit-trattament 5.9 snin) ir-rata ta' pazjenti b' ipoglicemija moderata jew severa kienet ta' 6.5% fuq linagliptin kontra 30.9% fuq glimepiride, ipoglicemija severa seħħet f' 0.3% tal-pazjenti fuq linagliptin kontra 2.2% fuq glimepiride.

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligi li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' linagliptin f' wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika b' Dijabete ta' Tip 2 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' linagliptin kienet ikkaratterizzata b' mod estensiv f' pazjenti b' saħħithom u pazjenti b' dijabete ta' tip 2. Wara l-għoti mill-ħalq ta' doża ta' 5 mg lil voluntiera b' saħħithom jew pazjenti, linagliptin ġie assorbit malajr, b' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ( $T_{max}$  medjan) li seħħew 1.5 sigħat wara d-doża.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' linagliptin jonqsu b' mod trifażiku b' half-life terminali twila (half-life terminali għal linagliptin ta' iktar minn 100 siegħa), li fil-biċċa l-kbira hi relatata mal-irbit saturabbli u ssikkat ta' linagliptin ma' DPP-4 u ma jikkontribwixxux għall-akkumulazzjoni tal-prodott mediċinali. Il-half-life effettiva għall-akkumulazzjoni ta' linagliptin, kif stabbilit mill-għoti orali ta' dożi multipli ta' 5 mg ta' linagliptin, hi ta' madwar 12-il siegħa. Wara l-għoti darba kuljum ta' dożaġġ ta' 5 mg ta' linagliptin, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss jintlaħqu sat-tielet doża. L-AUC fil-plażma ta' linagliptin żdiedet b' madwar 33% wara doża ta' 5 mg fl-istat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża. Il-koeffiċjenti ta' varjazzjoni fl-individwi nfishom u bejn l-individwi għall-AUC ta' linagliptin kienu żgħar (12.6% u 28.5%, rispettivament). Minhabba t-twaħħil dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' linagliptin ma' DPP-4, il-farmakokinetika ta' linagliptin ibbażati fuq

l-espożizzjoni totali mhijiex lineari; filfatt l-AUC tal-plażma totali ta' linagliptin żdiedet b'mod inqas minn dak proporzjonali għad-doża filwaqt li l-AUC mhux imwahnha tiżdied bejn wiehed u ieħor b'mod proporzjonali għad-doża. Il-farmakokinetika ta' linagliptin kienet generalment simili f'pazjenti b'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

#### Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' linagliptin hi ta' madwar 30%. L-ghoti flimkien ta' ikla b'livell għoli ta' xaħam ma' linagliptin, tawwal iż-żmien biex jintlaħaq is- $C_{max}$  b'saġhtejn u baxxa s- $C_{max}$  bi 15%, iżda l-ebda influwenza fuq l-AUC<sub>0-72</sub> siegħa ma giet osservata. L-ebda effett klinikament rilevanti tat-tibdil fis- $C_{max}$  u t- $T_{max}$  mhu mistenni; għalhekk linagliptin jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

#### Distribuzzjoni

B'riżultat tat-twaħħil mat-tessut, il-medja apparenti tal-volum tad-distribuzzjoni fl-istat fiss wara doża wahda ta' 5 mg ta' linagliptin għol-vina għal persuni b'saħħithom hu ta' madwar 1,110 litri, li jindika li linagliptin jiġi ddistribwit b'mod estensiv fit-tessut. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma ta' linagliptin jiddependi mill-koncentrazzjoni, u jonqos minn madwar 99% f'1 nmol/l għal 75-89% f' $\geq 30$  nmol/l, li jirrifletti saturazzjoni tat-twaħħil ma' DPP-4 maż-żieda fil-koncentrazzjoni ta' linagliptin.

F'koncentrazzjonijiet għolja, fejn DPP-4 ikun saturat għal kollox, 70-80% ta' linagliptin wehel ma' proteini oħra fil-plażma li mhumieħ DPP-4, u għaldaqstant 30-20% ma kinux imwahnlin fil-plażma.

#### Bijotrasformazzjoni

Wara doża ta' [<sup>14</sup>C]linagliptin orali ta' 10 mg, madwar 5% tar-radjuattività giet eliminata fl-awrina. Il-metabolizmu għandu rwol subordinat fl-eliminazzjoni ta' linagliptin. Metabolit ewlieni wiehed b'esponiment relattiv ta' 13.3% ta' linagliptin fl-istat fiss, ġie osservat u nstab li kien farmakologikament inattiv u għaldaqstant ma jikkontribwixxix għall-attività impeditorja ta' DPP-4 fil-plażma ta' linagliptin.

#### Eliminazzjoni

Wara l-ghoti ta' doża orali ta' linagliptin [<sup>14</sup>C] lil persuni b'saħħithom, madwar 85% tar-radjuattività mogħtija giet eliminata fl-ippurgar (80%) jew fl-awrina (5%) fi żmien 4 ijiem mid-dożagġ. It-tneħħija mill-kliewi fl-istat fiss kienet ta' madwar 70 ml/min.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Studju dwar doži multipli, open label, sar biex jevalwa l-farmakokinetika ta' linagliptin (doża ta' 5 mg) f'pazjenti bi gradi varji ta' insuffiċjenza kronika tal-kliewi meta mqabbla ma' persuni b'saħħithom normali bħala kontroll. L-istudju kien jinkludi pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi kklassifikati fuq il-baži tat-tneħħija tal-kreatinina bħala hafifa (50 sa <80 ml/min), moderata (30 sa <50 ml/min), u severa (<30 ml/min), kif ukoll pazjenti b'ESRD fuq l-emodijalisi. Ukoll, pazjenti b'T2DM u indeboliment sever tal-kliewi (<30 ml/min), tqabblu ma' pazjenti b'T2DM b'funzjoni normali tal-kliewi. It-tneħħija tal-kreatinina tkejt minn kejl ta' 24 siegħa tat-tneħħija tal-kreatinina fl-awrina, jew stmata minn kreatinina fis-serum ibbażat fuq il-formula ta' Cockcroft-Gault.  $CrCl = (140 - \text{età}) \times \text{piż}/72 \times \text{kreatininakreatinina fis-serum} [x 0.85 \text{ għan-nisa}]$ , fejn l-età hi fi snin, il-piż f'kg, u l-kreatininakreatinina fis-serum hi f'mg/dl. Taħt kondizzjonijiet fl-istat fiss, l-esponiment ta' linagliptin f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi kien komparabbli għal dik ta' persuni b'saħħithom. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi, giet osservata żieda moderata fl-esponiment ta' madwar 1.7 darbiet meta mqabbla mal-kontroll. L-esponiment f'pazjenti b'T2DM b'indeboliment sever tal-kliewi żdiedet b'madwar 1.4 darbiet meta mqabbla ma' pazjenti b'T2DM b'funzjoni normali tal-kliewi. It-tbassir fl-istat fiss għall-AUC ta' linagliptin f'pazjenti b'ESRD indika esponiment komparabbli għal dik ta' pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi. Madankollu, linagliptin mhuwiex mistenni li jitneħħa bi grad terapewtikament sinifikanti mill-emodijalisi jew dijalisi peritoneali. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-dożagġ ta' linagliptin mhu meħtieġ f'pazjenti bi kwalunkwe grad ta' insuffiċjenza tal-kliewi.

### *Indeboliment tal-fwied*

F'pazjenti mhux dijabetiċi b'insuffiċjenza ħafifa, moderata u severa tal-fwied (skont il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh), il-medja tal-AUC u tas- $C_{max}$  ta' linagliptin kienu simili għal kontrolli mqabbla b'saħħithom wara l-ghoti ta' doži multipli ta' 5 mg ta' linagliptin. L-ebda aġġustament fid-dożaġġ għal linagliptin mhu propost għal pazjenti dijabetiċi b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-fwied.

### *Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI)*

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ ibbażat fuq il-BMI. Il-BMI ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' linagliptin abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn Fażi I u Fażi II. Il-provi kliniċi ta' qabel l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq twettqu fuq BMI ekwivalenti għal sa 40 kg/m<sup>2</sup>.

### *Sess*

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ abbażi tas-sess tal-persuna. Is-sess tal-persuna ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' linagliptin ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn Fażi I u Fażi II.

### *Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ ibbażat fuq l-età sa 80 sena, għax l-età ma kellha l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' linagliptin abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn Fażi I u Fażi II. Persuni aktar anzjani (65 sa 80 sena, l-ixjeh pazjent kellu 78 sena) kellhom konċentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma li kienu komparabbli ma' dawk ta' persuni iżgħar.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Studju pedjatriku ta' Fażi 2 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' 1 mg u 5 mg linagliptin fi tfal u adolexxenti b'età ta'  $\geq 10$  snin sa  $< 18$ -il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-risponsi farmakokinetiċi u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' dawk li nstabu f'individwi adulti. Linagliptin 5 mg wera superjorità fuq 1 mg fir-rigward tal-inqas inibizzjoni ta' DPP-4 (72% vs 32%,  $p=0.0050$ ) u tnaqqis numerikament akbar fir-rigward tal-bidla medja aġġustata mil-linja bażi f'HbA<sub>1c</sub> (-0.63% vs -0.48%, n.s.). Minħabba n-natura limitata tas-sett ta' dejta r-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

### *Razza*

L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ abbażi tar-razza. Ir-razza ma kellha l-ebda effett ovvju fuq il-konċentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma abbażi tal-analiżi komposta ta' dejta farmakokinetika disponibbli, li tinkludi pazjenti ta' oriġini Kawkasi, Ispanika, Afrikana, u Asjatika. Flimkien ma' dan, instab li l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' linagliptin kienu simili fl-istudji apposta ta' fażi I fuq voluntiera b'saħħithom Ġappuniżi, Ċiniżi u Kawkasi.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Il-fwied, il-kliwi u l-passaġġ gastrointestinali huma l-organi fil-mira prinċipali ta' tossiċità fil-ġrieden u fil-firien b'doži ripetuti ta' linagliptin ta' iktar minn 300 darba tal-esponiment uman.

Fil-firien, l-effetti fuq l-organi riproduttivi, it-tirojde u l-organi limfojdi ġew osservati f'livell ta' iktar minn 1,500 darba tal-esponiment uman. Reazzjonijiet psewdoallergiċi qawwija ġew osservati fil-klieb f'doži medji, li, b'mod sekondarju, ikkawżaw tibdil kardjovaskulari, li kien ikkunsidrat li hu speċifiku għall-klieb. Il-fwied, il-kliwi, l-istonku, l-organi riproduttivi, it-timu, il-milsa, u l-għoqod limfatiċi kienu organi fil-mira ta' tossiċità f'xadni *Cynomolgus* f'iktar minn 450 darba tal-esponiment uman. F'iktar minn 100 darba tal-esponiment uman, irritazzjoni fl-istonku kienet l-osservazzjoni magġuri f'dawn ix-xadini.

Linagliptin u l-metabolit ewlieni tiegħu ma wrewx potenzjal ġenotossiku.

Studji li damu sentejn dwar il-karċinogeneċità orali fil-firien u l-ġrieden ma żvelaw l-ebda evidenza ta' karċinogeneċità fil-firien jew fi ġrieden irġiel. Incidenza oġhla b'mod sinifikanti ta' limfomi malinni biss fi ġrieden nisa fl-oġhla doża ( $> 200$  darba tal-esponiment uman) mhijiex ikkunsidrata rilevanti

għall-bnedmin (spjegazzjoni: mhux relatata mat-trattament iżda minhabba inċidenza varjabbli ħafna fl-isfond). Ibbażat fuq dawn l-istudji, m'hemm l-ebda thassib għal karċinoġeneċità fil-bniedem.

L-NOAEL għal fertilità, żvilupp bikri embrijoniku u teratoġeneċità fil-firien ġie deċiż li jkun ta' >900 darba tal-esponiment uman. L-NOAEL għal tossiċità materna, embriju-fetali, u tal-frieħ fil-firien kienet ta' 49 darba tal-esponiment uman. L-ebda effett teratoġeniku ma ġie osservat fil-fniek f' >1,000 darba tal-esponiment uman. NOAEL ta' 78 darba tal-espożizzjoni umana nkiseb għal tossiċità embriju-fetali fil-fniek, u għal tossiċità materna l-NOAEL kien ta' 2.1 darbiet tal-esponiment uman. Għalhekk, hu kkunsidrat li mhux mistenni li linagliptin jaffettwa r-riproduzzjoni f'esponiment terapewtiku fil-bnedmin.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Mannitol

Pregelatinised starch (maize)

Maize starch

Copovidone

Magnesium stearate

#### Kisja tar-rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Talc

Macrogol (6000)

Iron oxide red (E172)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folji perforati ta' doża waħda tal-alu/alu f'kaxxi tal-kartun li jkun fihom 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 u 120 x 1 pilloli miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 t' Awwissu, 2011  
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Marzu 2016

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU  
SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trajenta 5 mg pilloli miksija b'rita  
linagliptin

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola fiha 5 mg ta' linagliptin.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 x 1 pilloli miksija b'rita  
14 x 1-il pillola miksija b'rita  
28 x 1 pillola miksija b'rita  
30 x 1 pillola miksija b'rita  
56 x 1 pillola miksija b'rita  
60 x 1 pillola miksija b'rita  
84 x 1 pillola miksija b'rita  
90 x 1 pillola miksija b'rita  
98 x 1 pilloli miksija b'rita  
100 x 1 pillola miksija b'rita  
120 x 1 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Trajenta 5 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI  
FOLJI (PERFORATI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Trajenta 5 mg pilloli  
Linagliptin

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Boehringer Ingelheim

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: informazzjoni -utent

### Trajenta 5 mg pilloli miksija b'rita Linagliptin

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, infermiera, jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'humex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Trajenta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trajenta
3. Kif għandek tiehu Trajenta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Trajenta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Trajenta u għalxiex jintuża

Trajenta fih is-sustanza attiva linagliptin li tappartjeni għal grupp ta' medicini msejha "anti-dijabetiċi orali". Medicini anti-dijabetiċi orali jintużaw għat-trattament ta' livelli għolja ta' zokkor fid-demm. Jaħdmu billi jgħinu lill-gisem inaqqas il-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek.

Trajenta jintuża għal 'dijabete ta' tip 2' f'persuni adulti, jekk il-marda ma tkunx tista' tiġi kkontrollata b'mod adegwat b'medicina waħda kontra d-dijabete li tittiehed mill-halq (metformin jew sulphonylureas) jew b'dieta u eżerċizzju waħidhom. Trajenta jista' jintuża flimkien ma' medicini oħrajn kontra d-dijabete eż. metformin, sulphonylureas (eż. glimepiride, glipizide), empagliflozin, jew insulina.

Hu importanti li ssegwi l-parir dwar id-dieta u l-eżerċizzju li jkun tak it-tabib jew l-infermiera tiegħek.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trajenta

##### Tihux Trajenta

- jekk inti allergiku għal linagliptin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib, lill -ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Trajenta jekk:

- għandek dijabete ta' tip 1 (gismek ma jipproduċi l-ebda insulina) jew ketoacidozi diabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete b'livell għoli ta' zokkor fid-demm, telf ta' piż ta' malajr, nawsja jew rimettar). Trajenta m'għandux jintuża għat-trattament ta' dawn il-kundizzjonijiet.
- qed tiehu medicina kontra d-dijabete magħrufa bhala 'sulphonylurea' (eż. glimepiride, glipizide), it-tabib għandu mnejn ikun jixtieq li jnaqqas id-doża ta' sulphonylurea meta tehodha flimkien ma' Trajenta sabiex tevita li l-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek jinżel wisq.
- kellek reazzjonijiet allergiċi għal kwalunkwe medicini oħrajn li tiehu biex tikkontrolla l-ammont ta' zokkor fid-demm.
- għandek jekk kellek mard tal-frixa.

Jekk għandek sintomi ta' pankreatite akuta, bħal uġiġħ sever fl-istonku (uġiġħ ta' żaq) u persistenti, għandek tikkonsulta lit-tabib tiegħek.

Jekk tiltaqa' ma' nfaft fuq il-ġilda, dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni msejha penfigojd bulluża. It-tabib tiegħek jista' jitolbok twaqqaf Trajenta.

Lezjonijiet fil-ġilda kkawżati mid-dijabete huma kumplikazzjoni komuni. Inti avżat biex issegwi r-rakkomandazzjonijiet għat-trattament tal-ġilda u tas-saqajn li tingħata mit-tabib jew mill-infermiera tiegħek.

### **Tfal u adolexxenti**

Trajenta mhux rakkomandat għall-użu fit-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Trajenta**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikulari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini li jkun fihom xi waħda mis-sustanzi attivi li ġejjin:

- Carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin. Dawn jistgħu jintużaw biex jikkontrollaw puplesiji (aċċessjonijiet) jew uġiġħ kroniku.
- Rifampicin. Dan hu antibijotiku jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet bħal tuberkulosi.

### **Tqala u treddiġħ**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhux magħruf jekk Trajenta jikkaġunax ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx. Għalhekk, aħjar tevita li tuża Trajenta jekk inti tqila.

Mhux magħruf jekk Trajenta jgħaddix fil-ħalib tas-sider. It-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk twaqqafx tredda' jew twaqqafx/tastjeni minn terapija ta' Trajenta.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Trajenta m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Li tiehu Trajenta flimkien ma' mediċini msejha sulphonylureas u/jew insulina jista' jikkawża livelli baxxi żzejjed ta' zokkor fid-dem (ipoglicemija), li jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni jew taħdem mingħajr ma tpoġġi saqajk fis-sod. Madankollu, jista' jkun irrakkomandat ittestjar aktar frekwenti tal-glucose fid-dem biex timminimizza r-riskju ta' ipoglicemija, b'mod speċjali meta Trajenta jiġi kkombinat ma' sulphonylurea u/jew mal-insulina.

## **3. Kif għandek tiehu Trajenta**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Trajenta hija ta' pillola waħda ta' 5 mg darba kuljum.

Tista' tiehu Trajenta mal-ikel jew fuq stonku vojta.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal Trajenta flimkien ma' mediċina oħra kontra d-dijabete li tittiehed mill-ħalq. Ftakar biex tiehu l-mediċini kollha kif indikat mit-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għas-saħħa tiegħek.

### **Jekk tiehu Trajenta aktar milli suppost**

Jekk tkun hadt aktar Trajenta milli suppost, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

### **Jekk tinsa tieġu Trajenta**

- Jekk tinsa tieġu xi doża ta' Trajenta, ħudha hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk ikun kważi wasal il-ħin għad-doża li jmiss, tihux id-doża li tkun qbiżt.
- M'għandekx tieġu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieġu. Qatt m'għandek tieġu żewġ doži fl-istess jum.

### **Jekk tieqaf tieġu Trajenta**

Tiqafx tieġu Trajenta qabel ma titkellem mat-tabib tiegħek. Il-livelli taz-zokkor fid-demm tiegħek jistgħu jiżdiedu meta tieqaf tieġu Trajenta.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f' kullhadd.

### Xi sintomi jeħtieġu attenzjoni medika immedjata

Għandek tieqaf tieġu Trajenta u tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok is-sintomi li ġejjin ta' livelli baxxi ta' zokkor fid-demm: roġħda, għaraq, ansjetà, vista m'cajpra, tnefnim fix-xufftejn, sfurija, tibdil fil-burdata jew konfużjoni (ipoglicemija). L-ipoglicemija (frekwenza: komuni hafna, tista' taffettwa iktar minn persuna 1 minn 10) hu effett sekondarju identifikat meta Trajenta jittiehed flimkien ma' metformin u sulphonylurea.

Xi pazjenti kellhom reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva; frekwenza mhux komuni, tista' taffettwa sa persuna 1 minn 100) waqt li kienu qed jieħdu Trajenta waħdu jew flimkien ma' prodotti medicinali oħra għat-trattament tad-dijabete, li jistgħu jkunu serji, li jinkludu tharhir u qtugħ ta' nifs (reattività eċċessiva tal-bronki; frekwenza mhux magħrufa, il-frekwenza ma tistax tittiehed stima tagħha mid-data disponibbli). Xi pazjenti kellhom raxx (frekwenza mhux komuni), ħorriqija (urtikarja; frekwenza rari, tista' taffettwa sa persuna 1 minn 1,000), u nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien, u fil-grizmejn li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tieġu n-nifs jew tibla' (anġjoedema; frekwenza rari). Jekk ikollok kwalunkwe mis-sinjali ta' mard imsemmija hawn fuq, għandek tieqaf tieġu Trajenta u ċċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal medicina biex jittratta r-reazzjoni allergika tiegħek u medicina differenti għad-dijabete tiegħek.

Xi pazjenti kellhom infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite; frekwenza rari, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000) waqt li kienu qed jieħdu Trajenta waħdu jew flimkien ma' prodotti medicinali oħra għat-trattament tad-dijabete.

Għandek TIEQAF tieġu Trajenta u tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Uġiġħ sever u persistenti fiż-żaqq (fiż-żona tal-istonku) li jista' jasal sa dahrek, kif ukoll nawwsja u rimettar, għax jista' jkun sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite).

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qed jieħdu Trajenta waħdu jew flimkien ma' prodotti medicinali oħra għat-trattament tad-dijabete:

- Komuni: livell ta' lipase fid-demm miżjud.
- Mhux komuni: infjammazzjoni fl-immieher jew fil-grizmejn (nażofaringite), sogħla, stitikezza (flimkien mal-insulina), żieda fil-livell ta' amylase fid-demm.
- Rari: infafet fil-ġilda (pemfigojd bulluża).

## **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'humiex elenkati f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Trajenta**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi, li tidher fuq il-folja u fuq il-kaxxa tal-kartun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax Trajenta jekk il-pakkett ikun fih il-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Trajenta**

- Is-sustanza attiva hi linagliptin  
Kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha 5 mg ta' linagliptin
- Is-sustanzi l-oħra huma  
Qalba tal-pillola: Mannitol, pregelatinised starch (lamtu), maize starch, copovidone, magnesium stearate  
Kisja tar-rita: Hypromellose, titanium dioxide (E171), talc, macrogol (6000), iron oxide red (E172)

### **Kif jidher Trajenta u l-kontenut tal-pakkett**

- Trajenta 5 mg pilloli għandhom dijametru ta' 8 mm, huma tondi, ta' lewn aħmar ċar u huma miksija b'rita, imnaqqxa b'"D5" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.
- Trajenta hu disponibbli f'folji perforati tal-aluminju/aluminju ta' doża waħda. Id-daqsijiet tal-pakkett huma 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 u 120 x 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentanti lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' .**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.