

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trajenta 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține linagliptin 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat rotund, de culoare roșu deschis, cu diametrul de 8 mm, inscripționat cu „D5 “ pe o parte și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Trajenta este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2, ca adjuvant la dietă și exercițiul fizic în scopul îmbunătățirii controlului glicemic:
ca monoterapie

- ca monoterapie atunci când metformina este considerată inadecvată din cauza intoleranței sau este contraindicată din cauza insuficienței renale ca tratament asociat
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulina, atunci când acestea nu asigură un control adecvat al glicemiei (vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferitele asocieri).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de linagliptin este de 5 mg o dată pe zi. Atunci când linagliptin este administrat concomitent cu metformină doza de metformină trebuie menținută și linagliptin administrat concomitent.

Când linagliptin este utilizat în combinație cu o sulfoniluree sau cu insulină, se va avea în vedere o doză redusă de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

La pacienți cu insuficiență renală, nu este necesară ajustarea dozei de linagliptin.

Insuficiență hepatică

Studiile farmacocinetice sugerează că nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică, deși nu există experiență clinică la această grupă de pacienți.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă.

Cu toate acestea, experiența clinică este limitată la pacienți cu vârsta > 80 ani și este recomandată prudență la tratamentul acestui grup de pacienți.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea linagliptin la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Comprimatele pot fi administrate cu sau fără alimente, în orice moment al zilei. Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își reamintește. În aceeași zi nu trebuie administrată o doză dublă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6,1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Linagliptin nu trebuie utilizat la pacienți cu diabet de tip 1 sau pentru tratamentul cetoacidozei diabetice.

Hipoglicemie

Linagliptin administrat în monoterapie a dovedit o incidență a hipoglicemiei comparabilă cu placebo. În studii clinice cu linagliptin ca parte a terapiei combinate cu medicamente despre care nu se cunoaște faptul că determină hipoglicemie (metformină), procentele cazurilor de hipoglicemie raportate pentru linagliptin au fost similare procentelor raportate la pacienți la care s-a administrat placebo.

Atunci când linagliptin a fost adăugat tratamentului cu sulfoniluree (peste un tratament de fond cu metformină), incidența hipoglicemiei a fost mai mare decât cea observată la placebo (vezi pct. 4.8).

Este cunoscut faptul că sulfonilureea și insulina determină hipoglicemie. De aceea, se recomandă prudență atunci când se utilizează linagliptin în combinație cu o sulfoniluree sau cu insulină. Poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree și/ sau insulină (vezi pct. 4.2).

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu risc de apariție a pancreatitei acute. Din experiența după punerea pe piață a linagliptin au fost raportate spontan reacții adverse de pancreatită acută. Pacienții trebuie informați în legătură cu simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. În cazul în care se suspectează pancreatită, tratamentul cu Trajenta trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Trajenta nu trebuie reinițiat. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Pemfigoid bulos

După punerea pe piață, au existat raportări de pemfigoid bulos la pacienți care utilizau linagliptin. Dacă se suspectează pemfigoid bulos, administrarea Trajenta trebuie întreruptă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Evaluarea *in vitro* a interacțiunilor

Linagliptin este un competitor slab și prezintă un mecanism de acțiune slab spre moderat de inhibare a izoenzimei CYP a citocromului CYP3A4 dar care nu inhibă alte izoenzime CYP. Nu este un inductor al izoenzimelor CYP.

Linagliptin este un substart al glicoproteinei P și inhibă transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei cu potență scăzută. Pe baza acestor rezultate și a studiilor de interacțiune *in vivo*, se consideră că linagliptin este puțin probabil să producă interacțiuni cu alte substraturi gp P.

Evaluarea *in vivo* a interacțiunilor cu alte medicamente

Efecte ale altor medicamente asupra linagliptin

Datele clinice descrise mai jos sugerează un risc scăzut al apariției interacțiunilor semnificative din punct de vedere clinic în cazul administrării concomitente de alte medicamente.

Rifampicina: administrarea concomitentă multiplă de linagliptin 5 mg cu rifampicină, un inductor puternic al glicoproteinei P și al CYP3A4, a determinat scăderea concentrațiilor de linagliptin la starea de echilibru a ASC cu 39,6% și a C_{max} cu 43,8% și, respectiv, cu aproximativ 30% a valorii minime a inhibării DPP-4 (dipeptidil peptidaza-4). Astfel, este posibil ca eficacitatea completă a linagliptin în asociere cu inductori puternici gp P să nu fie atinsă, în special dacă sunt administrați pe termen lung. Nu a fost studiată administrarea concomitentă cu alți inductori puternici ai glicoproteinei P și ai CYP3A4, cum sunt carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.

Ritonavir: administrarea concomitentă a unei doze unice orale de linagliptin 5 mg și a unor doze orale repetate de ritonavir 200 mg, un inhibitor puternic al P-glicoproteinei și al CYP3A4, a crescut ASC și C_{max} a linagliptin de aproximativ două ori și, respectiv, de trei ori. Concentrațiile plasmatice ale fracțiunii nelegate, care sunt de obicei sub 1% la doze terapeutice de linagliptin, au crescut de 4-5 ori după administrarea concomitentă cu ritonavir. Simulări de concentrații plasmatice de linagliptin la starea de echilibru, cu sau fără ritonavir, indică faptul că o creștere la expunere nu va fi asociată cu creșterea acumulărilor. Nu s-a considerat că aceste modificări ale farmacocineticii linagliptin sunt relevante clinic. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic cu alți inhibitori ai glicoproteinei P/CYP3A4.

Metformină: administrarea concomitentă de trei ori pe zi a dozelor repetate de metformină 850 mg și de linagliptin 10 mg o dată pe zi nu a afectat într-un mod semnificativ clinic farmacocinetica linagliptin la voluntari sănătoși.

Sulfoniluree: farmacocinetica linagliptin 5 mg la starea de echilibru nu a fost modificată prin administrarea concomitentă a unei doze unice de glibenclamidă 1,75 mg (gliburid).

Efecte ale linagliptin asupra altor medicamente

După cum este descris mai jos, în studii clinice, linagliptin nu prezintă efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii metforminei, gliburidei, simvastatinei, warfarinei, digoxinei sau contraceptivelor orale, constituind dovada *in vivo* a faptului că produce interacțiuni medicamentoase cu substraturi ale CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8; glicoproteină P și transportori cationici organici (TCO).

Metformină: administrarea concomitentă de mai multe ori pe zi de linagliptin 10 mg cu metformină 850 mg, un substrat TCO, nu a avut un efect relevant asupra proprietăților farmacocinetice ale metforminei la voluntari sănătoși. Prin urmare, linagliptin nu este un inhibitor de transport TCO-mediat.

Sulfoniluree: administrarea concomitentă de multiple doze orale de linagliptin 5 mg și a unei singure doze orale de glibenclamidă 1,75 mg (gliburid) determină o scădere nesemnificativă clinic de 14% atât a ASC cât și a C_{max} a glibenclamidei. S-a ajuns la concluzia că linagliptin nu este un inhibitor CYP2C9 deoarece glibenclamida este metabolizată primar de CYP2C9. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative cu alte sulfoniluree (de exemplu glipizidă, tolbutamidă și glimepiridă) care, precum glibenclamida, sunt eliminate în principal de CYP2C9.

Digoxină: administrarea concomitentă de mai multe doze zilnice de linagliptin 5 mg cu mai multe doze de digoxină 0,25 mg, nu prezintă efecte asupra farmacocineticii digoxinei la voluntari sănătoși. Prin urmare, linagliptin nu este un inhibitor al transportului mediade glicoproteina P *in vivo*.

Warfarină: administrarea de mai multe doze zilnice de linagliptin 5 mg nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale enantiomerilor S(-) sau R(+) ai warfarinei, un substrat CYP2C9, administrată în doză unică.

Simvastatină: doze zilnice repetate de linagliptin, administrate la voluntari sănătoși, au un efect minim asupra proprietăților farmacocinetice la starea de echilibru ale simvastatinei, un substrat sensibil CYP3A4. După administrarea unei doze supraterapeutice (mai mari decât doza terapeutică) de linagliptin 10 mg concomitent cu simvastatină 40 mg pe zi timp de 6 zile, valorile plasmatiche ale ASC ale simvastatinei au crescut cu 34% și C_{max} plasmatică cu 10%.

Contraceptive orale: administrarea contraceptivelor orale concomitent cu linagliptin 5 mg nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale levonorgestrelului sau etinilestradiolului la starea de echilibru.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind utilizarea linagliptin la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea linagliptin în timpul sarcinii.

Alăptarea

Datele farmacocinetice disponibile la animale au evidențiat excreția linagliptin/metaboliților acestuia în laptele animalelor. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu linagliptin având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile studii privind efectele linagliptin asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Linagliptin nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie atenționați asupra riscului de hipoglicemie mai ales atunci când medicamentul este asociat cu sulfoniluree și/sau insulină.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Din analiza cumulată a datelor obținute din studiile clinice controlate cu placebo, rezultatul apariției reacțiilor adverse la pacienți tratați cu placebo a fost similar celui raportat la grupul tratat cu linagliptin 5 mg (63,4% față de 59,1%). Întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost mai mare la pacienți tratați cu placebo prin comparație cu pacienții tratați cu linagliptin 5 mg (4,3% față de 3,4%).

Cea mai frecvent raportată reacție adversă a fost "hipoglicemia" raportată în tripla combinație, linagliptin plus metformină plus sulfoniluree 14,8% față de 7,6% la placebo.

În cadrul studiilor controlate placebo 4,9% dintre pacienți au prezentat "hipoglicemie", ca o reacție adversă sub linagliptin. Dintre acestea, 4,0% au fost ușoare și 0,9% au fost moderate și 0,1% au fost clasificate ca fiind severe. Pancreatitele au fost raportate mai frecvent la pacienții randomizați la linagliptin (7 evenimente la 6580 pacienți la care s-a administrat linagliptin comparativ cu 2 evenimente la 4383 pacienți care au primit placebo).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Având în vedere impactul tratamentului de fond asupra reacțiilor adverse (de exemplu hipoglicemie), reacțiile adverse au fost analizate și clasificate având la bază schemele terapeutice respective (administrare în monoterapie, sau suplimentar administrării de metformină, suplimentar administrării de metformină plus sulfoniluree și suplimentar administrării de insulină).

Studiile controlate cu placebo au inclus studii în care linagliptin a fost administrat ca

- monoterapie de scurtă durată de până la 4 săptămâni
- monoterapie cu o durată ≥ 12 săptămâni
- suplimentar administrării de metformină
- suplimentar administrării de metformină plus sulfoniluree
- suplimentar administrării de metformină și empagliflozin
- suplimentar administrării de insulină cu sau fără metformină

Reacțiile adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe (ASO) și folosind convenția de frecvență (MedDRA), raportate la pacienți cărora li s-a administrat linagliptin 5 mg în studii clinice dublu orb în monoterapie sau ca tratament suplimentar, sunt raportate pe scheme terapeutice în tabelul de mai jos (vezi tabel 1).

Reacțiile adverse sunt prezentat în funcție de frecvența absolută. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1 Reacții adverse raportate la pacienți tratați cu linagliptin 5 mg pe zi în monoterapie sau suplimentar altor scheme terapeutice (frecvențe identificate din analiza cumulată a rezultatelor provenite din studii controlate cu placebo) în studiul clinic și din experiența după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Reacții adverse în funcție de schema terapeutică				
	Linagliptin în monoterapie	Linagliptin + Metformină	Linagliptin + Metformină + Sulfoniluree	Linagliptin + Insulină	Linagliptin + Metformină + Empagliflozin
Infecții și infestări					
<i>Nasofaringită</i>	mai puțin frecventă	mai puțin frecventă	cu frecvență necunoscută	mai puțin frecventă	cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar					
<i>Hipersensibilitate (de exemplu hipereactivitate bronșică)</i>	mai puțin frecventă	mai puțin frecventă	mai puțin frecventă	mai puțin frecventă	cu frecvență necunoscută
Tulburări metabolice și de nutriție					
<i>Hipoglicemie</i>			foarte frecventă		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale					
<i>Tuse</i>	mai puțin frecventă	mai puțin frecventă	cu frecvență necunoscută	mai puțin frecventă	cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale					
<i>Pancreatită</i>	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	cu frecvență necunoscută	mai puțin frecventă	cu frecvență necunoscută
<i>Constipație</i>				mai puțin frecventă	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat					
<i>Angioedem*</i>	rare				
<i>Urticarie*</i>	rare				
<i>Erupții cutanate tranzitorii*</i>	mai puțin frecventă				
<i>Pemfigoid bulos*</i>	cu frecvență necunoscută				
Investigații diagnostice					
<i>Amilaze crescute</i>	rară	mai puțin frecventă	mai puțin frecventă	cu frecvență necunoscută	mai puțin frecventă
<i>Lipază crescută**</i>	frecventă	frecventă	frecventă	frecventă	frecventă

* Pe baza experienței de după punerea pe piață

** Pe baza creșterilor lipazei >3xLSN observate în cadrul studiilor clinice

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptome

În studii clinice controlate la subiecți sănătoși, administrarea de doze unice de linagliptin de până la 600 mg (echivalentul a 120 doze recomandate) a fost în general bine tolerată. Nu există experiență privind administrarea de doze mai mari de 600 mg la om.

Terapie

În cazul unui supradozaj, se recomandă utilizarea măsurilor generale de susținere, de exemplu eliminarea materialelor neabsorbite din tractul gastro-intestinal, asigurarea unei monitorizări clinice și inițierea măsurilor clinice dacă este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antidiabetice, inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4), codul ATC: A10BH05

Mecanism de acțiune

Linagliptin este un inhibitor al enzimei DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4, EC 3.4.14.5), o enzimă care este implicată în inactivarea hormonilor de tipul incretinelor GLP-1 și GIP (peptidă 1 asemănătoare glucagonului, polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză). Acești hormoni sunt degradați rapid de enzima DPP-4. Ambii hormoni de tipul incretinelor sunt implicați în reglarea fiziologică a homeostazei glucozei. Hormonii de tip incretin sunt secretați la un nivel bazal scăzut pe tot parcursul zilei și nivelul lor crește imediat după mese. În prezența unor valori normale sau crescute ale glicemiei, GLP-1 și GIP cresc biosinteza de insulină și secreția celulelor beta pancreatice. În plus, GLP-1 reduce și secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice, rezultând o scădere a producției hepatice de glucoză. Linagliptin se leagă foarte eficient de DPP-4, într-un mod reversibil, ducând astfel la creșterea și prelungirea concentrațiilor incretinelor active. Linagliptin crește secreția de insulină în mod dependent de glucoză și reduce secreția de glucagon, rezultând în acest mod o îmbunătățire a homeostaziei glucozei. Linagliptin se leagă selectiv de DPP-4, având o selectivitate de > 10.000 ori mai mare decât activitatea *in vitro* a DPP-8 sau a DPP-9.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța clinică au fost evaluate în cadrul a 8 studii clinice controlate, randomizate, de fază III, la care au participat 5239 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, dintre care 3319 au fost tratați cu linagliptin. Aceste studii au inclus 929 pacienți cu vârsta de 65 ani și peste tratați cu linagliptin. De asemenea, au mai fost tratați cu linagliptin 1238 pacienți cu insuficiență renală ușoară și 143 pacienți cu insuficiență renală medie. Administrarea de linagliptin o dată pe zi, a produs o ameliorare semnificativă clinic a controlului glicemiei, dar fără modificări ale greutății corporale semnificative clinic. Scăderea valorii hemoglobinei glicozilate A1c (HbA1c) a fost similară în cadrul diferitelor subseturi, inclusiv pe sexe, vârstă, insuficiență renală și indice de masă corporală (IMC). O valoare inițială mai mare a HbA1c a fost asociată cu o scădere mai mare de HbA1c. În analiza cumulată a studiilor s-a observat o diferență semnificativă în scăderea valorii HbA1c între pacienții asiatici (0,8%) și pacienții caucazieni (0,5%).

Linagliptin ca monoterapie la pacienți la care nu este recomandată administrarea de metformină

Eficacitatea și siguranța monoterapiei cu linagliptin au fost evaluate în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 24 săptămâni. Tratamentul cu linagliptin administrat o dată pe zi în

doză de 5 mg, a dus la o ameliorare semnificativă a HbA1c (modificare de -0,69 % comparativ cu placebo), de aproximativ 8%. față de HbA1 inițială a pacienților. Linagliptin a dovedit o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) și a glicemiei post-prandiale la 2 ore (PPG), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienți tratați cu linagliptin a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo.

Eficacitate și siguranța monoterapiei cu linagliptin au fost studiate în cadrul unui studiu dublu-orb, placebo-controlat, cu durata de 18 săptămâni la pacienți pentru care nu este recomandată administrarea de metformină, din cauza intoleranței sau a contraindicațiilor datorate insuficienței renale. Linagliptin a dovedit o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA1c (modificare -0,57% comparativ cu placebo), față de valoarea mediană inițială de 8,09%. Linagliptin a dovedit, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienții tratați cu linagliptin a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo.

Linagliptin asociat administrării de metformină

Eficacitatea și siguranța linagliptin administrat concomitent cu metformină au fost studiate în cadrul unui studiu dublu orb, placebo-controlat, cu durata de 24 săptămâni. Linagliptin a dovedit o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA1c (modificare de -0,64% comparativ cu placebo), față de valoarea medie inițială de 8%. Linagliptin a dovedit de asemenea o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) și a glicemiei post-prandiale la 2 ore (PPG), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienții tratați cu linagliptin a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo.

Linagliptin asociat terapiei combinate dintre metformină și sulfoniluree

S-a efectuat un studiu clinic, placebo-controlat, cu durata de 24 săptămâni, pentru a evalua eficacitatea și siguranța linagliptin 5 mg comparativ cu placebo, la pacienți care nu au răspuns adecvat terapiei combinate dintre metformină și o sulfoniluree. Linagliptin a dovedit o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA1c (modificare -0,62% comparativ cu placebo), față de media valorii inițiale de 8,14%. Linagliptin a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) și a glicemiei post-prandiale la 2 ore (PPG), comparativ cu cea observată când s-a administrat placebo.

Linagliptin asociat terapiei combinate dintre metformină și empagliflozin

La pacienții cu un control inadecvat al glicemiei prin administrarea de metformină și empagliflozin (10 mg (n=247) sau 25 mg (n=217)), tratamentul adjuvant cu durata de 24 săptămâni cu linagliptin 5 mg a generat reduceri medii ajustate față de valoarea inițială ale HbA1c de -0,53% (diferență semnificativă comparativ cu placebo administrat ca adjuvant -0,32% (Î 95% -0,52; -0,13) și respectiv -0,58% (diferență semnificativă comparativ cu placebo administrat ca adjuvant -0,47% (Î 95% -0,66; -0,28)). O proporție semnificativă statistic de pacienți cu o valoare inițială a HbA1c $\geq 7,0\%$ și tratați cu linagliptin 5 mg au atins o valoare țintă a HbA1c de $< 7\%$, comparativ cu placebo.

Linagliptin asociat tratamentului cu insulină

Eficacitatea și siguranța asocierii linagliptin 5 mg cu insulină în monoterapie sau în combinație cu metformin și/sau pioglitazonă au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic dublu-orb controlat cu placebo pe durata a 24 săptămâni. S-a demonstrat ca linagliptin a îmbunătățit semnificativ valoarea HbA1c (-0,65% comparativ cu placebo) față de valoarea medie inițială de 8,3% al HbA1c. De asemenea, linagliptin a dovedit îmbunătățiri semnificative ale concentrației glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG), iar comparativ cu placebo, un procent mai mare de pacienți a atins valoarea țintă de HbA1c $< 7,0\%$. Acestea s-au obținut în urma administrării unei doze constante de insulină de (40,1 UI). Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Efectul asupra concentrației plasmatice a lipidelor a fost neglijabil. Incidența cazurilor de hipoglicemie în grupul de pacienți tratați cu linagliptin a fost similară cu cea din grupul placebo (22,2% linagliptin; 21,2% placebo).

Date obținute dintr-un studiu cu durata de 24 luni, cu linagliptin asociat metforminei comparativ cu glicemipiridă

Într-un studiu, în care s-a comparat eficacitatea și siguranța asocierii linagliptin 5 mg sau a glicemipiridei (doză medie de 3 mg), la pacienții la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat în urma administrării metforminei în monoterapie, reducerea medie a valorii HbA1c a fost de -0,16 după administrarea de linagliptin (valoare medie inițială a HbA1c 7,69%) și -0,36% după administrarea de glicemipiridă (valoare medie inițială a HbA1c 7,69%) și de -0,36% după administrarea de glicemipiridă (valoare medie inițială a HbA1c 7,69%) cu o diferență medie a tratamentului de 0,20 (97,5%ÎI, 0,09, 0,299). Incidența hipoglicemiei la grupul tratat cu linagliptin (7,5%) a fost semnificativ mai mică decât cea a grupului tratat cu glicemipiridă (36,1%). Pacienții tratați cu linagliptin nu au prezentat o scădere medie semnificativă față de valoarea inițială a greutății corporale comparativ cu o creștere semnificativă în greutate la pacienții tratați cu glicemipiridă (-1,39 comparativ cu +1,29 kg).

Linagliptin adăugat tratamentului la pacienții cu insuficiență renală severă, date din studii controlate placebo cu durata de 12 săptămâni (terapie de fond stabilă) și dintr-o extensie a studiilor controlate placebo cu durata de 40 săptămâni (terapie de fond reglabilă)

Eficacitatea și siguranța linagliptin au fost, de asemenea, evaluate la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență renală severă în cadrul unui studiu dublu-orb, comparativ cu placebo, pe durata a 12 săptămâni, timp în care terapiile glicemice de fond au fost menținute stabile. Majoritatea pacienților (80,5%) au primit insulină ca tratament de fond, singură sau în combinație cu alte antidiabetice orale, cum ar fi sulfoniluree, glinidă și pioglitazonă. A fost efectuată o evaluare ulterioară după 40 de săptămâni de tratament, pe parcursul cărora au fost permise ajustări ale dozei antidiabeticelor utilizate în terapiile de fond.

Linagliptin a dovedit ameliorări semnificative ale HbA1c (modificare de -0.59% comparativ cu placebo după 12 săptămâni), de la o valoare medie inițială a HbA1c de 8,2%. Diferența observată a valorii HbA1c față de placebo a fost de -0.72% după 52 de săptămâni.

Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri. Incidența hipoglicemiei observată la pacienții tratați cu linagliptin a fost mai mare decât la cei cărora li s-a administrat placebo, din cauza unei creșteri a numărului evenimentelor hipoglicemice asimptomatice. Nu a existat nici o diferență între grupuri în ceea ce privește evenimentele hipoglicemice severe.

Linagliptin asociat la tratamentul vârstnicilor (vârstă \geq 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2

Eficacitatea și siguranța tratamentulului cu linagliptin la vârstnici (vârstă \geq 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2 au fost evaluate în cadrul unui studiu clinic dublu-orb pe durata a 24 săptămâni. Pacienții au utilizat ca și tratament de fond cu metformină și/sau sulfoniluree și/sau insulină. Dozele medicamentelor antidiabetice utilizate ca și terapie de bază s-au menținut constante în primele 12 săptămâni, după care au fost permise ajustările. S-a demonstrat că linagliptin a îmbunătățit semnificativ valoarea HbA1c (-0,64% comparativ cu placebo după 24 săptămâni) față de valoarea de bază medie de 7,8% a HbA1c. Linagliptin a dovedit, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) comparativ cu placebo. Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri.

Risc cardiovascular (CV)

Într-o meta-analiză prospectivă a evenimentelor CV adjudecate independent, observate în cadrul a 19 studii clinice (cu durata cuprinsă între 18 săptămâni până la 24 luni) care au inclus 9459 pacienți cu diabet zaharat de tip 2, administrarea de linagliptin nu a fost asociată cu o creștere a riscului CV. Criteriul final principal de evaluare, compus din: apariția sau timpul până la prima manifestare a unui deces CV, infarct miocardic neletal, accident vascular cerebral neletal sau spitalizare pentru angină instabilă, nu a fost semnificativ mai mic pentru linagliptin prin comparație cu asocierile dintre compușii activi și placebo [riscul relativ 0,78 (95% interval de încredere 0,55; 1,12)]. În total au fost raportate 60 evenimente primare la linagliptin și 62 la comparatori. Până în prezent nu există dovezi pentru un risc CV crescut, dar numărul de evenimente provenite până acum din studiile clinice nu permit stabilirea unei concluzii ferme. Oricum, numărul evenimentelor CV a fost similar între linagliptin și placebo (1,03% la linagliptin comparativ cu 1,35% la placebo).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu linagliptin la toate subgrupurile de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale linagliptin au fost evaluate pe larg la subiecți sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea orală a unei doze de 5 mg la voluntari sănătoși sau la pacienți, linagliptin a fost rapid absorbit, cu concentrații plasmatice maxime (T_{max} median) care au apărut la 1,5 ore după administrarea dozei.

Concentrațiile plasmatice de linagliptin scad într-un mod trifazic cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mărit (timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru linagliptin mai mare de 100 ore), fapt în principal asociat legăturii strânse, saturabile ale linagliptin de DPP-4 și care nu contribuie la acumularea medicamentului. Timpul efectiv de de înjumătățire plasmatică pentru acumularea linagliptin, determinat după administrarea orală de mai multe doze de linagliptin 5 mg, este de aproximativ 12 ore. După administrarea unei doze de linagliptin 5 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după a treia doză. ASC plasmatică a linagliptin a crescut cu aproximativ 33% după administrarea unor doze de 5 mg la starea de echilibru, comparativ cu prima doză. Coeficienții de variație la același subiect și între subiecți diferiți pentru ASC a linagliptin au fost mici (12,6% și, respectiv, 28,5%). Datorită legării linagliptin de DPP-4, care este dependentă de concentrație, proprietățile farmacocinetice ale linagliptin, bazate pe expunerea totală, nu sunt lineare; într-adevăr, ASC plasmatică totală a linagliptin a crescut mai puțin proporțional în funcție de doză, în timp ce ASC a fracțiunii nelegate a crescut aproximativ proporțional cu doza. Proprietățile farmacocinetice ale linagliptin au fost în general similare la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută a linagliptin este de aproximativ 30%. Administrarea concomitentă de linagliptin împreună cu o masă bogată în grăsimi a prelungit timpul de atingere a C_{max} cu 2 ore și a scăzut C_{max} cu 15%, dar nu a fost observată nici o influență asupra $ASC_{0-72 \text{ ore}}$. Nu se anticipează nici un efect clinic relevant al modificărilor C_{max} și T_{max} ; prin urmare, linagliptin poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Ca urmare a legării tisulare, volumul aparent de distribuție mediu la starea de echilibru, după o singură doză de linagliptin 5 mg administrată intravenos la subiecți sănătoși este de aproximativ 1110 l, indicând faptul că linagliptin se distribuie extensiv în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatice este dependentă de concentrație, în scădere de la aproximativ 99% la 1 nmol/l la 75–89% la ≥ 30 nmol/l, reflectând gradul de saturare al legării la DPP-4 cu creșterea concentrației de linagliptin. La concentrații mari, în cazul în care DPP-4 este complet saturat, 70-80% din linagliptin a fost legat de alte proteine plasmatice, altele decât DPP-4, astfel că 30-20% a rămas nelegat în plasmă.

Metabolizare

După administrarea unei doze orale de 10 mg linagliptin marcat [^{14}C], aproximativ 5% din radioactivitate a fost excretată prin urină. Metabolismul joacă un rol subordonat în eliminarea linagliptin. A fost detectat un metabolit principal cu o expunere relativă de 13,3% din linagliptin la starea de echilibru, care s-a dovedit a fi inactiv farmacologic și astfel nu contribuie la activitatea inhibitorie a linagliptin asupra DPP-4 plasmatic.

Excreție

După administrarea unei doze orale de linagliptin marcat [^{14}C], aproximativ 85% din radioactivitatea administrată a fost excretată prin fecale (80%) sau urină (5%) în decurs de 4 zile de la administrare. Clearance-ul renal la starea de echilibru a fost de aproximativ 70 ml/min.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze multiple, pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale linagliptin (5 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecți sănătoși de control. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală, clasificată pe baza clearance-ului creatininei ca fiind ușoară (50 până la <80 ml/min), moderată (30 până la <50 ml/min) și severă (<30 ml/min), precum și pacienți cu BRST la hemodializă. În plus, pacienții cu DZ de tip 2 și insuficiență renală severă (<30 ml/min), au fost comparați cu pacienți cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală. Clearance-ul creatininei a fost măsurat prin determinări ale clearance-ului creatininei timp de 24 ore sau estimat prin determinarea creatininei serice pe baza formulei Cockcroft-Gault. $ClCr = (140 - \text{vârsta}) \times \text{greutatea} / 72 \times \text{creatinina serică} [\times 0,85 \text{ pentru femei}]$, în care vârsta este dată în ani, greutatea în kg și creatinina serică în mg/dl. La starea de echilibru, expunerea linagliptin la pacienți cu insuficiență renală ușoară a fost comparată cu a subiecților sănătoși. În cazul insuficienței renale moderate, a fost observată o creștere moderată de aproximativ 1,7 ori prin comparație cu controlul. S-a observat o creștere a expunerii la pacienții cu DZ de tip 2 cu IR severă de aproximativ 1,4 ori comparativ cu pacienții cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală. Predicțiile referitoare la ASC a linagliptin la starea de echilibru la pacienți cu BRST indică o expunere comparabilă cu cea a pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă. În plus, nu se anticipează ca linagliptin să fie eliminat într-un procent semnificativ din punct de vedere terapeutic prin hemoliză sau dializă peritoneală. Prin urmare, nu este necesară nici o ajustare a dozei de linagliptin la pacienți cu insuficiență renală de orice grad.

Insuficiență hepatică

La pacienți care nu au diabet zaharat cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și C_{max} ale linagliptin au fost similare cu cele ale subiecților de control sănătoși corespunzători, după administrarea de doze multiple de linagliptin 5 mg. Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin la pacienți diabetici cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă.

Indice de masă corporală (IMC/BMI)

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin în funcție de IMC. IMC nu a prezentat un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptin pe baza datelor de fază I și fază II, în cadrul unei analize farmacocinetice a populației. În studiile clinice efectuate înainte de punerea pe piață a medicamentului, IMC determinat a fost de până la 40 kg/m².

Sex

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin în funcție de sex. Sexul nu prezintă un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptin pe baza datelor de fază I și fază II în cadrul unei analize farmacocinetice a populației.

Vârșnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de linagliptin la pacienți cu vârsta de până la 80 ani, deoarece vârsta nu prezintă un efect semnificativ clinic asupra proprietăților farmacocinetice ale linagliptin pe baza datelor de fază I și fază II în cadrul unei analize farmacocinetice a populației. Subiecții în vârstă (65 până la 80 pacienți cu vârsta de 78 ani) au avut concentrații plasmatice ale linagliptin comparabile cu cele ale subiecților tineri.

Copii și adolescenți

Un studiu de fază 2 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamica a 1 mg și 5 mg de linagliptin la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între ≥ 10 și < 18 ani, cu diabet zaharat de tip 2. Răspunsurile observate din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic au fost în concordanță cu cele constatate la subiecții adulți. Linagliptin 5 mg a demonstrat superioritate față de linagliptin 1 mg cu privire la inhibarea DPP-4 la concentrația minimă (72% față de 32%, $p = 0,0050$) și o reducere mai mare din punct de vedere numeric cu privire la modificarea medie ajustată a HbA1c față de momentul inițial (-0,63% față de -0,48%, valoare nesemnificativă). Din cauza naturii limitate a setului de date, rezultatele trebuie interpretate cu precauție/prudență.

Rasă

Nu este necesară nici o ajustare a dozei de linagliptin în funcție de rasă. Datele farmacocinetice disponibile dintr-o analiză complexă care a inclus pacienți caucazieni, hispanici, africani și asiatici, nu au arătat efecte evidente asupra concentrațiilor plasmatice ale linagliptin. În plus, s-a arătat că caracteristicile farmacocinetice ale linagliptin sunt similare cu cele rezultate din studii speciale de fază I care au cuprins voluntari sănătoși japonezi, chinezi și caucazieni.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ficatul, rinichii și tractul gastro-intestinal sunt principalele organe țintă pentru evaluarea toxicității la șoarece și șobolan cărora li s-au administrat doze repetate de linagliptin de 300 ori mai mari decât expunerea la om.

Efectele asupra organelor de reproducere, tiroidei și organelor limfatice la șobolan au fost observate la o expunere mai mare de 1500 ori expunerea la om. La câine, la doze medii, au fost observate reacții puternice, pseudo-alergice, care produc modificări cardiovasculare, care au fost considerate a fi specifice pentru câine. Ficatul, rinichii, stomacul, organele de reproducere, timusul, splina și nodulii limfatici au fost organele țintă pentru evaluarea toxicității la maimuțele *Cynomolgus* la o expunere mai mare de 450 ori față de expunerea la om. La o expunere mai mare de 100 de ori expunerea la om, la aceste maimuțe, principala reacție a fost iritația gastrică.

Linagliptin și principalul metabolit al acestuia nu au evidențiat un potențial genotoxic.

Studiile cu durată de 2 ani privind carcinogenitatea după administrarea orală la șobolan și șoarece nu au evidențiat efecte carcinogene la șobolan sau șoarece adult. O incidență semnificativ mai mare a limfoamelor maligne numai la șoarece femelă la cea mai mare doză (>200 ori expunerea la om) nu este considerată a fi relevantă pentru oameni (explicație: nu este legată de tratament, ci de o incidență de fond extrem de variabile). Pe baza acestor studii, nu ar rezulta preocupări referitoare la carcinogenitatea la om.

Studiul NOAEL privind fertilitatea, dezvoltarea embrionară precoce și teratogenitatea la șobolan a fost stabilit la doze de 900 ori mai mari decât expunerea la om. NOAEL privind toxicitatea maternă-, embrio-fetală și a puilor pentru șobolan a fost de 49 ori expunerea la om. Nu au fost observate efecte teratogene la iepure la o expunere > de 1000 ori expunerea la om. NOAEL de 78 ori față de expunerea la om a fost observată pentru toxicitatea embrio-fetală la iepure și pentru toxicitatea maternă NOAEL a fost de 2,1 ori față de expunerea la om. Prin urmare, este puțin probabil ca linagliptin să afecteze funcția de reproducere la expuneri terapeutice la om.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Manitol

Amidon (de porumb) pregelatinizat

Amidon de porumb

Copovidonă

Stearat de magneziu

Film de acoperire

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Talc

Macrogol (6000)

Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blistere din alu/alu perforate pentru eliberarea unei unități dozate conținând 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 și 120 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 24 August 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A.ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Trajenta 5 mg comprimate filmate
linagliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține linagliptin 5 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
56 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
84 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
98 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate
120 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Trajenta 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE (PERFORATE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Trajenta 5 mg comprimate
Linagliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Trajenta 5 mg comprimate filmate Linagliptin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Trajenta și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Trajenta
3. Cum să luați Trajenta
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Trajenta
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Trajenta și pentru ce se utilizează

Trajenta conține substanța activă linagliptin care aparține unei clase de medicamente numite „antidiabetice orale”. Antidiabeticele orale sunt utilizate pentru a trata concentrațiile crescute de zahăr în sânge. Ele acționează ajutând corpul să scadă concentrația zahărului din sângele dumneavoastră.

Trajenta este utilizată pentru tratamentul „diabetului zaharat de tip 2” la adulți, dacă afecțiunea nu poate fi controlată adecvat cu un medicament antidiabetic oral (metformină sau derivați de sulfoniluree) sau numai prin dietă și exercițiu fizic. Trajenta poate fi de asemenea folosită împreună cu alte medicamente antidiabetice orale, de exemplu metformină, sulfoniluree (de exemplu glimepiridă, glizipină), empagliflozin sau insulină.

Este foarte important să continuați să urmați recomandările privind dieta și exercițiu fizic care v-au fost date de doctorul sau asistenta dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Trajenta

Nu luați Trajenta

- dacă sunteți alergic la linagliptin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Trajenta, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți diabet zaharat de tip 1 (organismul dumneavoastră nu produce nicio insulină) sau cetoacidoză diabetică (o complicație a diabetului cu concentrații crescute de zahăr în sânge, pierdere rapidă a greutății, greață sau vărsături). Trajenta nu trebuie folosită pentru a trata aceste afecțiuni.
- dacă luați medicamente antidiabetice cunoscute ca aparținând „derivaților de sulfoniluree” (de exemplu glimepiridă, glipizidă), medicul dumneavoastră poate să vă reducă doza de sulfoniluree dacă aceasta este administrată împreună cu Trajenta, pentru a evita o scădere prea mare a zahărului din sânge.

- dacă ați avut reacții alergice la orice alte medicamente pe care le luați pentru a ține sub control concentrația de zahăr din sângele dumneavoastră.
- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Dacă aveți simptome de pancreatită acută, cum sunt durerile de stomac (dureri abdominale) severe, persistente, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră.

Dacă vă apar vezicule pe piele, acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Trajenta.

Leziunile diabetice ale pielii sunt o complicație frecventă a diabetului zaharat. Sunteți sfătuit să urmați recomandările pe care vi le dau medicul dumneavoastră sau asistenta privind îngrijirea pielii și a piciorului.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de Trajenta la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Vârstnici

Experiența la pacienți cu vârsta mai mare de 80 ani este limitată. Prin urmare, acești pacienți trebuie tratați cu atenție.

Trajenta împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În mod special, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care conțin vreuna dintre următoarele substanțe active:

- Carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină. Acestea pot fi folosite pentru a controla atacurile (convulsii) sau durerea cronică.
- Rifampicină. Aceasta este un antibiotic folosit pentru a trata infecții cum este tuberculoza

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți ca ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Trajenta este dăunătoare pentru făt. Prin urmare, este preferabil să evitați să utilizați Trajenta dacă sunteți gravidă.

Nu se cunoaște dacă Trajenta se excretă în laptele uman. Medicul dumneavoastră trebuie să decidă dacă este cazul să întrerupeți alăptarea sau să întrerupeți/să opriți tratamentul cu Trajenta.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Trajenta nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Administrarea Trajenta în asocieră cu medicamente numite derivați de sulfoniluree și/ sau insulină poate produce o scădere prea mare a concentrațiilor de zahăr în sânge (hipoglicemie), care poate să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, fără a influența condițiile de siguranță. Totuși, poate fi recomandată testarea mai frecventă a glicemiei pentru a minimiza riscul de hipoglicemie, în special atunci când Trajenta se administrează în combinație cu sulfoniluree și/sau insulină.

3. Cum să luați Trajenta

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Trajenta este de un comprimat de 5 mg o dată pe zi.

Puteți să luați Trajenta cu sau fără alimente.

Medicul dumneavoastră poate să vă prescrie Trajenta împreună cu un alt antidiabetic oral. Amintiți-vă să luați toate medicamentele așa cum au fost prescrise de medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate privind starea dumneavoastră de sănătate.

Dacă luați mai mult Trajenta decât trebuie

Dacă luați mai mult Trajenta decât trebuie, spuneți medicului dumneavoastră imediat.

Dacă uitați să luați Trajenta

- Dacă uitați să luați o doză de Trajenta, luați-o de îndată ce vă amintiți. Totuși, dacă se apropie ora la care trebuie să luați doza următoare, nu mai luați doza uitată.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Nu luați niciodată două doze în aceeași zi.

Dacă încetați să luați Trajenta

Nu încetați să luați Trajenta înainte de a vă consulta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Concentrațiile de zahăr în sângele dumneavoastră pot să crească dacă încetați să luați Trajenta.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele simptome necesită îngrijire medicală imediată.

Trebuie să întrerupeți tratamentul cu Trajenta și să mergeți imediat la medicul dumneavoastră, dacă manifestați următoarele simptome ale scăderii concentrației de zahăr din sânge: tremurături, transpirații, anxietate, vedere încețoșată, furnicături ale buzelor, paloare, modificarea dispoziției sau confuzie (hipoglicemie). Hipoglicemia (frecvență: foarte frecvente, pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) este o reacție adversă identificată atunci când este utilizată Trajenta împreună cu metformină și o sulfoniluree.

Unii pacienți au prezentat reacții alergice (hipersensibilitate; mai puțin frecventă, poate afecta până la 1 din 100 persoane, atunci când este utilizată Trajenta singură), care pot fi grave, incluzând respirație șuierătoare și scurtare a respirației (hiper-reactivitate bronșică; frecvență nu poate fi estimată din datele disponibile atunci când este utilizată Trajenta singură). Unii pacienți au manifestat erupții trecătoare pe piele (mai puțin frecvente), erupții (urticarie; cu frecvență rară, poate afecta până la 1 din 1000 persoane) și umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, care pot produce dificultate în respirație sau la înghițire (angioedem; cu frecvență rară). Dacă manifestați oricare dintre semnele de boală menționate mai sus opriți administrarea Trajenta și luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru tratarea reacției alergice și un medicament diferit pentru tratarea diabetului dumneavoastră.

Unii pacienți au prezentat inflamații ale pancreasului (pancreatită; frecvență necunoscută atunci când este utilizată Trajenta singură).

ÎNCETAȚI să mai luați Trajenta și adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Durere puternică și persistentă în abdomen (zona stomacului) care poate ajunge până în spate, precum și greață și vărsături, deoarece poate fi un semn de inflamație al pancreasului (pancreatită).

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse atunci când au utilizat numai Trajenta:

- Frecvente: creștere a concentrației lipazei în sânge.
- Mai puțin frecvente: inflamarea nasului sau a gâtului (rinofaringită), tuse, reacții alergice (hipersensibilitate).
- Rare: creștere a concentrației amilazei în sânge.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse când au utilizat Trajenta și metformină:

- Frecvente: creștere a concentrației lipazei în sânge.
- Mai puțin frecvente: inflamarea nasului sau a gâtului (rinofaringită), reacții alergice (hipersensibilitate), tuse, creștere a concentrației amilazei în sânge.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse când au utilizat Trajenta și insulină:

- Frecvente: creștere a concentrației lipazei în sânge.
- Mai puțin frecvente: inflamare a nasului sau a gâtului (rinofaringită), reacții alergice (hipersensibilitate), tuse, pancreatită, constipație.
- Cu frecvență necunoscută: creștere a concentrației amilazei în sânge.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse când au utilizat Trajenta, metformină și o sulfoniluree:

- Frecvente: creștere a concentrației lipazei în sânge.
- Mai puțin frecvente: reacții alergice (hipersensibilitate), creștere a concentrației amilazei în sânge.
- Cu frecvență necunoscută: inflamarea nasului sau a gâtului (rinofaringită), tuse.

Unii pacienți au prezentat următoarele reacții adverse când au utilizat Trajenta, metformină și empagliflozin:

- Frecvente: creștere a concentrației lipazei în sânge.
- Mai puțin frecvente: creștere a concentrației amilazei în sânge.
- Cu frecvență necunoscută: inflamarea nasului sau a gâtului (rinofaringită), reacții alergice (hipersensibilitate), tuse.

Alte reacții adverse ale Trajenta includ:

- Cu frecvență necunoscută: apariția de bășici pe piele (pemfigoid bulos)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Trajenta

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați Trajenta dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne vizibile de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Trajenta

- Substanța activă este linagliptin.
Fiecare comprimat filmat (comprimat) conține linagliptin 5 mg
- Celelalte componente sunt
Nucleul/miezul comprimatului: manitol, amidon pregelatinizat (porumb), amidon de porumb, copovidonă, stearat de magneziu
Film/strat de acoperire: hipromeloză, dioxid de titan (E171), talc, macrogol (6000), oxid roșu de fer (E172)

Cum arată Trajenta și conținutul ambalajului

- Comprimatele Trajenta 5 mg sunt comprimate filmate rotunde, de culoare roșu deschis, cu diametrul de 8 mm, inscripționate cu „D5” pe una din fețe și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă.
- Trajenta este disponibil în cutii conținând blistere din aluminiu/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate. Mărimile de ambalaj sunt de 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 și 120 x 1 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

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.ż.o.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/>.