

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Trajenta 5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg linagliptina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Okrogla, svetlo rdeča filmsko obložena tableta s premerom 8 mm, z oznako "D5" na eni in logotipom Boehringer Ingelheim na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Trajenta je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije, kot: samostojno zdravljenje

- kadar metformin ni primerno zdravilo, ker ga bolniki ne prenašajo ali je kontraindiciran zaradi ledvične okvare;

kombinirano zdravljenje

- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, vključno z insulinom, kadar jemanje teh zdravil ne zadošča za ustrezno urejenost glikemije (glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za podatke, ki so na voljo za različne kombinacije).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Odmerek linagliptina je 5 mg enkrat na dan. Kadar se linagliptin doda k metforminu, ostane odmerjanje metformina nespremenjeno, linagliptin pa se daje sočasno.

Če se bolnik zdravi z linagliptinom v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, bo morda treba zmanjšati odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da bi zmanjšali tveganje hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

#### Posebne populacije

##### *Ledvična okvara*

Bolnikom z ledvično okvaro odmerka linagliptina ni treba prilagoditi.

##### *Jetrna okvara*

Podatki farmakokinetičnih študij kažejo, da prilagajanje odmerka bolnikom z jetrno okvaro ni potrebno, vendar z uporabo zdravila pri teh bolnikih ni kliničnih izkušenj.

##### *Starejši*

Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna.

Vendar pa so klinične izkušnje pri bolnikih nad 80 let omejene, zato je pri zdravljenju te populacije potrebna previdnost.

### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost linagliptina pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

Tablete lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje ob kateri koli uri dneva. Če na odmerek pozabijo, ga morajo vzeti takoj, ko se spomnijo. Isti dan ne smejo vzeti dvojnega odmerka.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Splošno

Linagliptina ne smejo uporabljati bolniki s sladkorno boleznijo tipa 1, prav tako z njim ne smemo zdraviti diabetične ketoacidoze.

### Hipoglikemija

Pri samostojni uporabi linagliptina je bila pojavnost hipoglikemije podobna kot pri placebu. V kliničnih preskušanih linagliptina pri kombiniranem zdravljenju z zdravili, za katera ni znano, da bi povzročala hipoglikemijo (metformin), so za linagliptin poročali o podobni stopnji hipoglikemije kot pri placebu.

Po dodajanju linagliptina k sulfonilsečnini (ob osnovnem zdravljenju z metforminom) je bila pojavnost hipoglikemije večja kot pri placebu (glejte poglavje 4.8).

Za sulfonilsečnine in insulin je znano, da povzročajo hipoglikemijo. Zato je pri uporabi kombinacije linagliptina in sulfonilsečnine in/ali insulina potrebna previdnost. Morda bo treba odmerek sulfonilsečnine ali insulina zmanjšati (glejte poglavje 4.2).

### Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP-4 je povezana s tveganjem za nastanek akutnega pankreatitisa. V obdobju po začetku trženja linagliptina so spontano poročali o neželenih učinkih v obliki akutnega pankreatitisa. Bolnike je treba poučiti o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa. Pri sumu na pankreatitis je treba zdravljenje z zdravilom Trajenta prekiniti; če je akutni pankreatitis potrjen, zdravljenja z zdravilom Trajenta ni dovoljeno nadaljevati. Pri bolnikih s pankreatitisom v anamnezi je potrebna previdnost.

### Bulozni pemfigoid

Iz obdobja trženja obstajajo poročila o buloznem pemfigoidu pri bolnikih, ki so uporabljali linagliptin. Če obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje z zdravilom Trajenta ukiniti.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Ocena medsebojnega delovanja *in vitro*

Linagliptin je šibak kompetitivni zaviralec izocima CYP3A4 ter njegov šibak do zmeren zaviralec na podlagi mehanizma delovanja, drugih izocimov CYP pa ne zavira niti ni njihov induktor. Linagliptin je substrat za P-glikoprotein in šibko zavira prenos digoksina, ki ga posreduje P-glikoprotein. Na podlagi teh izsledkov in podatkov študij o medsebojnem delovanju *in vivo* ni verjetno, da bi linagliptin povzročal interakcije z drugimi substrati P-glikoproteina.

## Ocena medsebojnega delovanja *in vivo*

### Učinki drugih zdravil na linagliptin

Navedeni klinični podatki kažejo na majhno tveganje klinično pomembnih interakcij s sočasno danimi zdravili.

*Rifampicin*: po večkratnem sočasnem dajanju linagliptina po 5 mg in rifampicina, močnega induktorja P-glikoproteina in CYP3A4, sta se AUC in  $C_{max}$  linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja zmanjšala za 39,6 % oz. 43,8 %, zaviralni učinek na DPP-4 pri najmanjši plazemski koncentraciji pa se je zmanjšal za približno 30 %. Polna učinkovitost linagliptina pri kombiniranju z močnimi induktorji P-glikoproteina torej morda ne bo dosežena, zlasti pri dolgotrajni uporabi. Sočasno dajanje z drugimi močnimi induktorji P-glikoproteina in CYP3A4, na primer s karbamazepinom, fenobarbitalom in fenitoinom, ni raziskano.

*Ritonavir*: pri sočasnem dajanju enkratnega peroralnega odmerka linagliptina po 5 mg in večkratnih peroralnih odmerkov ritonavirja, močnega zaviralca P-glikoproteina in CYP3A4, po 200 mg, sta se povečali AUC in  $C_{max}$  linagliptina, in sicer za približno dvakrat oziroma trikrat. Nevezane koncentracije, ki so običajno pri terapevtskem odmerjanju linagliptina manjše od 1 %, so se povečale za 4-5-krat po sočasnem dajanju z ritonavirjem. Simulacije plazemske koncentracije linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja ob prisotnosti ritonavirja in brez njega so pokazale, da povečane izpostavljenosti ne spremlja povečano kopičenje. Opisane spremembe farmakokinetike linagliptina ne veljajo za klinično pomembne. Zato niso verjetne klinično pomembne interakcije z drugimi zaviralci P-glikoproteina ali CYP3A4.

*Metformin*: pri sočasnem dajanju večkratnih odmerkov metformina po 850 mg, trikrat na dan, in 10 mg linagliptina, enkrat na dan, pri zdravih prostovoljcih ni bilo klinično pomembnih sprememb farmakokinetike linagliptina.

*Sulfonilsečnine*: v stanju dinamičnega ravnovesja se farmakokinetika odmerka linagliptina po 5 mg pri sočasnem dajanju enkratnega odmerka po 1,75 mg glibenklamida (gliburida) ni spremenila.

### Učinki linagliptina na druga zdravila

V opisanih kliničnih študijah linagliptin ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko metformina, gliburida, simvastatina, varfarina, digoksina ali peroralnih kontraceptivov, kar je kazalec *in vivo*, da je možnost povzročanja interakcij zdravila s substrati encimov CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina in organskih kationskih prenašalcev (OCT - *organic cationic transporter*) majhna.

*Metformin*: večkratno sočasno dajanje dnevnih odmerkov linagliptina po 10 mg z 850 mg metformina, substrata za OCT, pri zdravih prostovoljcih ni vplivalo na farmakokinetiko metformina. Linagliptin ne zavira z OCT posredovanega prenosa.

*Sulfonilsečnine*: pri sočasnem večkratnem dajanju peroralnih odmerkov linagliptina po 5 mg in enkratnega peroralnega odmerka glibenklamida (gliburida) po 1,75 mg sta se za 14 % zmanjšali AUC in  $C_{max}$  glibenklamida, kar ni veljalo za klinično pomembno. Ker glibenklamid primarno presnavlja CYP2C9, ta izsledek potrjuje, da linagliptin ne zavira CYP2C9. Pri drugih sulfonilsečninah (npr. glipizidu, tolbutamidu in glimepiridu), ki se tako kot glibenklamid primarno izločajo prek CYP2C9, predvidoma ne prihaja do klinično pomembnih interakcij.

*Digoksin*: sočasno večkrat dnevno dajanje odmerkov linagliptina po 5 mg in več odmerkov digoksina po 0,25 mg pri zdravih prostovoljcih ni vplivalo na farmakokinetiko digoksina. Torej linagliptin ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega prenosa *in vivo*.

*Varfarin*: pri večkratnem dajanju dnevnih odmerkov linagliptina po 5 mg se farmakokinetika varfarina S(-) ali R(+), substrata za CYP2C9, pri enkratnem odmerku ni spremenila.

*Simvastatin*: linagliptin je pri večkratnem dajanju dnevnih odmerkov pri zdravih prostovoljcih v stanju dinamičnega ravnovesja le minimalno vplival na farmakokinetiko simvastatina, občutljivega substrata za CYP3A4. Po 6-dnevnem sočasnem dajanju supraterepevtskega odmerka linagliptina po 10 mg in 40 mg simvastatina na dan se je AUC simvastatina v plazmi povečala za 34 %, njegova  $C_{max}$  v plazmi pa za 10 %.

*Peroralni kontraceptivi*: pri sočasnem dajanju 5 mg linagliptina se farmakokinetika levonorgestrela ali etinilestradiola v dinamičnem ravnovesju ni spremenila.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Uporabe linagliptina pri nosečnicah niso preučevali. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi linagliptina bolje izogibati.

##### Dojenje

Razpoložljivi farmakokinetični podatki pri živalih kažejo na izločanje linagliptina oziroma njegovih presnovkov v mleko. Tveganja za dojenega otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z linagliptinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

##### Plodnost

Z linagliptinom niso izvedli študij o učinku na plodnost pri človeku. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Linagliptin nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa je treba bolnike opozoriti na tveganje za pojav hipoglikemije, še posebej pri kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali insulinom.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnega profila

Pri analizi zbranih podatkov s placebom nadzorovanih preskušanih je bila pojavnost neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali placebo, podobna kot pri tistih, ki so jemali po 5 mg linagliptina (63,4 % v primerjavi s 59,1 %).

Ukinitvev zdravljenja zaradi neželenih učinkov je bilo več pri bolnikih, ki so jemali placebo, kot pri tistih, ki so jemali linagliptin po 5 mg (4,3 % v primerjavi s 3,4 %).

Najpogostejši neželeni učinek je bil »hipoglikemija« pri jemanju trojne kombinacije, ki je vsebovala linagliptin, metformin in sulfonilsečnino; o njej so poročali pri 14,8 % bolnikov v primerjavi s 7,6 %, ki so prejeli placebo.

Neželeni učinek hipoglikemije je v s placebom nadzorovanih študijah med zdravljenjem z linagliptinom imelo 4,9 % bolnikov. Od tega je bilo 4,0 % opredeljenih kot blagi, 0,9 % kot zmerni in 0,1 % kot hudi. O pankreatitisu so poročali pogosteje pri bolnikih, razporejenih na linagliptin (7 dogodkov pri 6.580 bolnikih, ki so prejeli linagliptin in 2 dogodka pri 4.383 bolnikih, ki so prejeli placebo).

##### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Zaradi vpliva osnovnega zdravljenja na neželene učinke (npr. hipoglikemije) so jih analizirali in prikazali posebej za različne režime zdravljenja (kot so monoterapija, dodatno dajanje ob metforminu, dodatno ob metforminu in sulfonilsečnini in dodatno ob insulinu).

V s placebom nadzorovanih študijah so linagliptin uporabili:

- v kratkotrajni monoterapiji, do 4 tedne,
- v monoterapiji, ki je trajala 12 tednov ali več,
- dodatno ob metforminu,
- dodatno ob metforminu in sulfonilsečnini,
- dodatno ob metforminu in empagliflozinu,
- dodatno ob insulinu z metforminom ali brez njega.

Neželeni učinki, razvrščeni po organskih sistemih in navedeni po izrazih MedDRA, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jemali po 5 mg linagliptina v dvojno slepih študijah samostojno ali kot dodatno zdravilo, so v preglednici navedeni po režimih zdravljenja (glejte preglednico 1).

Neželeni učinki so navedeni po absolutni pogostnosti. Po pogostnosti so opredeljeni kot zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) ali neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jemali po 5 mg linagliptina na dan samostojno ali dodatno ob drugih zdravilih (pogostnosti določene iz analize zbranih podatkov s placebom nadzorovanih študij) pri kliničnem preskušanju in iz izkušenj po začetku trženja

	Neželeni učinki, razvrščeni po režimih zdravljenja				
Organski sistem Neželeni učinki	linagliptin samostojno	linagliptin + metformin	linagliptin + metformin + sulfonilsečnina	linagliptin + insulin	linagliptin + metformin + empagliflozin
Infekcijske in parazitske bolezni					
<i>nazofaringitis</i>	občasno	občasno	neznana pogostnost	občasno	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema					
<i>preobčutljivost (npr. bronhialna hiperreaktivnost)</i>	občasno	občasno	občasno	občasno	neznana pogostnost
Presnovne in prehranske motnje					
<i>hipoglikemija</i>			zelo pogosto		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora					
<i>kašelj</i>	občasno	občasno	neznana pogostnost	občasno	neznana pogostnost
Bolezni prebavil					
<i>pankreatitis</i>	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost	občasno	neznana pogostnost
<i>zaprtje</i>				občasno	
Bolezni kože in podkožja					
<i>angioedem*</i>	redko				
<i>urtikarija*</i>	redko				
<i>izpuščaj*</i>	občasno				
<i>bulozni pemfigoid*</i>	neznana pogostnost				
Preiskave					
<i>povečana raven amilaze</i>	redko	občasno	občasno	neznana pogostnost	občasno
<i>povečana raven lipaze**</i>	pogosto	pogosto	pogosto	pogosto	pogosto

\*Na podlagi izkušenj po začetku trženja

\*\*Na podlagi povečanja ravni lipaze > 3xULN, opaženo pri kliničnih preskušanjih

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Simptomi

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih so zdravi preizkušanci na splošno dobro prenašali enkratne odmerke do 600 mg linagliptina (kar ustreza 120-kratnemu priporočenemu odmerku). Z odmerki nad 600 mg pri ljudeh ni izkušenj.

### Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja so smiselni običajni podporni ukrepi, npr. odstranitev neabsorbiranega zdravila iz prebavil, klinično spremljanje in po potrebi podporno zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, zaviralci dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), oznaka ATC: A10BH05

### Mehanizem delovanja

Linagliptin je zaviralec DPP-4 (dipeptidil peptidaze 4, EC 3.4.14.5), encima, ki sodeluje pri inaktivaciji dveh inkretinskih hormonov GLP-1 in GIP (glukagonu podoben peptid 1, od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid). Encim DPP-4 oba hormona hitro razgradi. Navedena inkretinska hormona sodelujeta pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Inkretini se v majhni količini izločajo ves dan, tik po jedi pa se njihova raven zviša. GLP-1 in GIP povečata biosintezo in izločanje insulina iz celic beta trebušne slinavke, in sicer pri normalni in zvišani ravni glukoze v krvi. GLP-1 poleg tega zmanjša izločanje glukagona iz celic alfa trebušne slinavke, kar zmanjša nastajanje glukoze v jetrih. Linagliptin se zelo učinkovito reverzibilno veže na DPP-4, česar posledica je enakomerno zvišanje ravni aktivnih inkretinov in podaljšanje njenega trajanja. Linagliptin odvisno od ravni glukoze poveča izločanje insulina in zmanjša izločanje glukagona ter tako izboljša skupno homeostazo glukoze. Linagliptin se selektivno veže na DPP-4. Njegova selektivnost za DPP-4 je *in vitro* več kot 10.000-krat večja kot za DPP-8 ali DPP-9.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost linagliptina so ocenili v osmih randomiziranih nadzorovanih preskušanjih III. faze, ki so zajele 5.239 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, od katerih jih je 3.319 jemalo linagliptin. Med preizkušanci, ki so jemali linagliptin, je bilo 929 bolnikov, starih 65 let in starejših. Linagliptin je poleg tega jemalo tudi 1.238 bolnikov z blago in 143 z zmerno ledvično okvaro. Linagliptin je v enem odmerku na dan klinično pomembno izboljšal urejenost glikemije, ne da bi povzročil klinično pomembno spremembo telesne mase. Raven glikiranega hemoglobina A1c (HbA1c) se je podobno znižala v različnih podskupinah (razvrščenih po spolu, starosti, ledvični okvari in indeksu telesne mase). Znižanje je bilo večje pri bolnikih z višjo izhodiščno ravni HbA1c. Pomembna razlika v zmanjšanju HbA1c je bila med azijskimi bolniki (0,8 %) in bolniki belci (0,5 %) v združenih študijah.

### *Monoterapija z linagliptinom pri bolnikih, za katere metformin ni primerno zdravilo*

Učinkovitost in varnost monoterapije z linagliptinom so ocenjevali v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 24 tednov. Pri zdravljenju z enim odmerkom linagliptina po 5 mg na dan se je pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo HbA1c približno 8 % le-ta pomembno izboljšala (za -0,69 % v primerjavi s placebom). Linagliptin je pomembno izboljšal tudi raven glukoze v plazmi na tešče in 2 uri po jedi v primerjavi s placebom. Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, podobna kot pri placebo.

Učinkovitost in varnost monoterapije z linagliptinom so ocenjevali tudi pri bolnikih, za katere metformin ni primerno zdravilo, ker ga ne prenašajo ali je pri njih kontraindiciran zaradi ledvične okvare, in sicer v 18-tedenski dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji. Linagliptin je pomembno



izboljšal HbA1c (-0,57 % v primerjavi s placebom) glede na njegovo srednjo izhodiščno vrednost 8,09 %. Pomembno je izboljšal tudi raven glukoze v plazmi na tešče v primerjavi s placebom. Pojavnost hipoglikemije je bila pri zdravljenju z linagliptinom podobna kot pri placebo.

#### *Linagliptin kot dodatno zdravilo ob metforminu*

Učinkovitost in varnost linagliptina v kombinaciji z metforminom so ocenjevali v dvojno slepi s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 24 tednov. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA1c (-0,64 % v primerjavi s placebom) glede na njegovo srednjo izhodiščno vrednost 8 %. Pomembno je izboljšal tudi raven glukoze v plazmi na tešče in 2 uri po jedi v primerjavi s placebom. Pojavnost hipoglikemije je bila med zdravljenjem z linagliptinom podobna kot pri placebo.

#### *Linagliptin kot dodatno zdravilo h kombinaciji metformina in sulfonilsečnine*

V s placebom nadzorovani 24-tedenski študiji so ocenjevali učinkovitost in varnost linagliptina v odmerkih po 5 mg v primerjavi s placebom pri bolnikih, pri katerih kombinacija metformina in sulfonilsečnine ni bila dovolj učinkovita. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA1c (-0,62 % v primerjavi s placebom) glede na njegovo srednjo izhodiščno vrednost 8,14 %. Poleg tega je pomembno izboljšal raven glukoze v plazmi na tešče in 2 uri po jedi v primerjavi s placebom.

#### *Linagliptin kot dodatno zdravilo h kombinaciji metformina in emagliflozina*

Pri bolnikih, neustrezno zdravljenih z metforminom in empagliflozinom (10 mg (n = 247) ali 25 mg (n = 217)), je 24-tedensko zdravljenje z linagliptinom 5 mg, kot dodatnim zdravilom, znižalo prilagojene povprečne vrednosti HbA1c od izhodišča za -0,53 % (pomembna razlika v primerjavi z dodatnim zdravljenjem s placebom -0,32 % (95 % IZ -0,52; -0,13)) in -0,58 % (pomembna razlika v primerjavi z dodatnim zdravljenjem s placebom -0,47 % (95 % IZ -0,66; -0,28)). Statistično pomembno večji delež bolnikov, zdravljenih z linagliptinom 5 mg in izhodiščno vrednostjo HbA1c  $\geq 7,0$  %, je v primerjavi s placebom, dosegel ciljno vrednost HbA1c  $< 7,0$  %.

#### *Linagliptin kot dodatno zdravilo ob zdravljenju z insulinom*

Učinkovitost in varnost dodajanja linagliptina v odmerkih po 5 mg k zdravljenju s samim insulinom ali v kombinaciji z metforminom in/ali pioglitazonom so ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, ki je trajala 24 tednov. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA1c (-0,65 % v primerjavi s placebom), in sicer glede na srednjo izhodiščno vrednost HbA1c 8,3 %. Linagliptin je hkrati pomembno izboljšal tudi vrednost glukoze v plazmi na tešče, poleg tega je v primerjavi s placebom več bolnikov doseglo ciljno vrednost HbA1c  $< 7,0$  %. Ta izid je bil dosežen ob stabilnem odmerku insulina (40,1 i.e.). Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v telesni masi. Učinki na lipide v plazmi so bili zanemarljivi. Pojavnost hipoglikemije pri z linagliptinom zdravljenih bolnikih je bila podobna kot pri placebo (22,2 % linagliptin; 21,2 % placebo).

#### *Podatki o 24-mesečni uporabi linagliptina kot dodatnega zdravila ob metforminu v primerjavi z glimepiridom*

V študiji, v kateri so primerjali učinkovitost in varnost dodajanja linagliptina v odmerkih po 5 mg ali glimepirida (povprečni odmerek 3 mg) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo z monoterapijo z metforminom, je bilo srednje znižanje vrednosti HbA1c -0,16 % pri linagliptinu (s srednjo izhodiščno vrednostjo HbA1c 7,69 %) in -0,36 % pri glimepiridu (s srednjo povprečno vrednostjo 7,69 %) s srednjo razliko zdravljenja 0,20 % (97,5-odstotni interval zaupanja: 0,09, 0,299). Pojavnost hipoglikemije je bila v skupini, ki je jemala linagliptin (7,5 %), pomembno manjša kot v tisti, ki je jemala glimepirid (36,1 %). Pri z linagliptinom zdravljenih bolnikih se je telesna masa v primerjavi z izhodiščnim stanjem pomembno zmanjšala, medtem ko se je pri bolnikih, ki so jemali glimepirid, pomembno povečala (-1,39 v primerjavi s +1,29 kg).

#### *Linagliptin kot dodatno zdravilo pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, podatki o 12-tedenski, s placebom nadzorovani uporabi (stabilno osnovno zdravljenje) in o 40-tedenski, s placebom nadzorovani uporabi v podaljškju (prilagodljivo osnovno zdravljenje)*

Učinkovitost in varnost linagliptina so ob stabilnem osnovnem zdravljenju glikemije ocenili tudi pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo ledvično okvaro, ki so sodelovali v dvojno slepi, 12-tedenski, s placebom nadzorovani študiji. Večina bolnikov (80,5 %) je za osnovno zdravljenje uporabljala insulin, samostojno ali v kombinaciji z drugimi peroralnimi antidiabetiki, kot so

sulfonilsečnina, glinid in pioglitazon. V 40-tedenskem obdobju sledenja je bilo dovoljeno prilagajanje odmerkov zdravil za osnovno zdravljenje sladkorne bolezni.

Linagliptin je pomembno izboljšal HbA1c (po 12 tednih -0,59 % sprememba v primerjavi s placebom) v primerjavi s srednjo izhodiščno vrednostjo HbA1c, ki je bila 8,2 %. Po 52 tednih je bila opažena razlika v vrednosti HbA1c v primerjavi s placebom -0,72 %.

Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v telesni masi. Pojavnost hipoglikemije je bila zaradi povečanja števila nesimptomatskih hipoglikemičnih dogodkov večja med bolniki, ki so jemali linagliptin, kot med bolniki, ki so jemali placebo. Med skupinama ni bilo razlik v pojavnosti hudih hipoglikemičnih dogodkov.

#### *Linagliptin kot dodatno zdravilo pri starejših (starih $\geq 70$ let) s sladkorno boleznijo tipa 2*

Učinkovitost in varnost linagliptina so pri starejših (starih  $\geq 70$  let) s sladkorno boleznijo tipa 2 ocenili v dvojno slepi študiji, ki je trajala 24 tednov. Bolniki so za osnovno zdravljenje uporabljali metformin in/ali sulfonilsečnino in/ali insulin. Prvih 12 tednov so bili odmerki osnovnih antidiabetikov stabilni, nato so bila dovoljena prilagajanja. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA1c (-0,64 % v primerjavi s placebom po 24 tednih) v primerjavi z njeno srednjo izhodiščno vrednostjo, ki je bila 7,8 %. Pomembno je izboljšal tudi raven glukoze v plazmi na tešče v primerjavi s placebom. Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v telesni masi.

#### *Tveganje za bolezni srca in ožilja*

V posodobljeni, prospektivni metaanalizi neodvisno ovrednotenih srčno-žilnih dogodkov v 19 kliničnih študijah (trajale so od 18 tednov do 24 mesecev), ki so zajele 9.459 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, zdravljenje z linagliptinom ni bilo povezano s povečanjem srčno-žilnega tveganja. Primarni opazovani dogodek, sestavljen iz pojava ali časa do prvega pojava srčno-žilne smrti, neusodnega miokardnega infarkta, neusodne možganske kapi ali sprejema v bolnišnico zaradi nestabilne angine pektoris, je bil pri linagliptinu v primerjavi s kombiniranimi aktivnimi in placebnimi komparatorji ne-značilno manjši [razmerje tveganja 0,78 (95-odstotni interval zaupanja 0,55; 1,12)]. Skupno je bilo pri linagliptinu 60 primarnih dogodkov, pri komparatorjih pa 62. Do zdaj ni dokazov o povečanem srčno-žilnem tveganju, saj število dogodkov v kliničnih študijah ne omogoča trdnih zaključkov. Vendar pa so bili srčno-žilni dogodki med uporabo linagliptina in placeba podobni (1,03 % pri linagliptinu in 1,35 % pri placebu).

#### *Pediatrična populacija*

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z linagliptinom za eno ali več podskupin pediatrične populacije s sladkorno boleznijo tipa 2 (za podatek o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetiko linagliptina so obsežno proučevali pri zdravih preizkušancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po peroralnem dajanju odmerka po 5 mg se je linagliptin pri zdravih prostovoljcih ali bolnikih hitro absorbiral in dosegel največjo plazemsko koncentracijo (mediani  $T_{max}$ ) 1,5 ure po odmerku.

Plazemska koncentracija linagliptina se manjša v treh fazah in z dolgim končnim razpolovnim časom (ki za to zdravilo znaša več kot 100 ur), ki je pretežno posledica nasičene, tesne vezave linagliptina na DPP-4 in ne povečuje kopičenja zdravila. Efektivni razpolovni čas za kopičenje linagliptina, določen pri peroralnem dajanju večkratnih odmerkov po 5 mg, je približno 12 ur. Pri dajanju po 5 mg linagliptina enkrat na dan je plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena do tretjega odmerka. AUC linagliptina v plazmi se je v stanju dinamičnega ravnovesja po 5-mg odmerkih povečala za 33 % v primerjavi z njeno vrednostjo po prvem odmerku. Koeficienti variacije AUC linagliptina med preizkušanci in pri posameznem preizkušancu so bili majhni (12,6 % oziroma 28,5 %). Zaradi koncentracijsko odvisne vezave linagliptina na DPP-4 farmakokinetika linagliptina na osnovi celotne izpostavitve ni linearna; celokupni AUC linagliptina v plazmi se je povečeval manj kot bi sicer bilo sorazmerno z odmerkom medtem ko se AUC nevezane učinkovine povečuje rahlo

sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika linagliptina je bila pri zdravih preizkušancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v glavnem podobna.

### Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost linagliptina je približno 30-odstotna. Pri sočasnem obroku z veliko vsebnostjo maščob se je čas do dosežene  $C_{max}$  podaljšal za dve uri, vrednost  $C_{max}$  pa je bila za 15 % manjša, kar pa ni vplivalo na  $AUC_{0-72h}$ . Klinično pomembnih posledic sprememb vrednosti  $C_{max}$  in  $T_{max}$  ni pričakovati, zato lahko bolniki jemljejo linagliptin s hrano ali brez nje.

### Porazdelitev

Zaradi tkivne vezave je sredni navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po intravenskem odmerku po 5 mg linagliptina pri zdravih preizkušancih približno 1.110 litrov, kar kaže, da se linagliptin obsežno porazdeli v tkiva. Vezava linagliptina na beljakovine v plazmi je odvisna od koncentracije in se zmanjša od približno 99 % pri 1 nmol/l na 75 do 89 % pri 30 nmol/l ali več, kar priča o zasičenosti vezave na DPP-4 pri večanju koncentracije linagliptina. Pri veliki koncentraciji, pri kateri je DPP-4 povsem zasičen, se je 70 do 80 % linagliptina vezalo še na druge beljakovine v plazmi poleg DPP-4, zato ga je bilo 30 do 20 % nevezanega v plazmi.

### Biotransformacija

Po dajanju peroralnega odmerka po 10 mg [ $^{14}C$ ]linagliptina se je približno 5 % radioaktivnosti izločilo s sečem. Presnavljanje je pri izločanju linagliptina sekundarnega pomena. V stanju dinamičnega ravnovesja so odkrili en glavni presnovek, pri katerem je bila relativna izpostavljenost linagliptinu 13,3 %, ki pa je bil farmakološko neaktiven in ni povečeval zaviralnega delovanja linagliptina na DPP-4 v plazmi.

### Izločanje

Po dajanju peroralnega odmerka [ $^{14}C$ ]linagliptina se je pri zdravih preizkušancih približno 85 % radioaktivnosti izločilo z blatom (80 %) ali s sečem (5 %) v 4 dneh po dajanju. Ledvični očistek v stanju dinamičnega ravnovesja je bil približno 70 ml/min.

### Posebne populacije

#### *Ledvična okvara*

V odprti študiji so po večkratnih odmerkih ocenjevali farmakokinetiko linagliptina (v odmerkih po 5 mg) pri bolnikih z različnimi stopnjami kronične ledvične odpovedi v primerjavi z njegovo farmakokinetiko pri zdravih preizkušancih. Študija je zajela bolnike, pri katerih so ledvično odpoved na podlagi kreatininskega očistka opredelili kot blago (50 do < 80 ml/min), zmerno (30 do < 50 ml/min) in hudo (< 30 ml/min) ter bolnike s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. Poleg tega so bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo ledvično okvaro (< 30 ml/min) primerjali z bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim delovanjem ledvic. Kreatininski očistek so določali s 24-urnimi meritvami kreatinina v seču ali ocenjevali na podlagi serumskega kreatinina po Cockcroft-Gaultovi formuli:  $CrCl = [140 - \text{starost}] \times \text{telesna masa} / 72 \times \text{serumski kreatinin} [x 0,85 \text{ pri ženskah}]$ , kjer je starost je v letih, telesna masa v kg in serumski kreatinin v mg/dl. V stanju dinamičnega ravnovesja je bila izpostavljenost linagliptinu pri bolnikih z blago ledvično okvaro primerljiva izpostavljenosti pri zdravih preizkušancih. Pri zmerni ledvični okvari je bila izpostavljenost v primerjavi s kontrolo zmerno povečana, in sicer za 1,7-krat. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo ledvično okvaro je bila izpostavljenost približno 1,4-krat večja kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim ledvičnim delovanjem. Napovedi za  $AUC$  linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so kazale na primerljivo izpostavljenost kot pri tistih z zmerno ali hudo ledvično okvaro. Poleg tega obseg izločanja linagliptina med hemodializo ali peritonealno dializo predvidoma ni terapevtsko pomemben. Zato bolnikom s katero koli stopnjo ledvične odpovedi odmerka linagliptina ni treba prilagajati.

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno odpovedjo in brez sladkorne bolezni (po Child-Pughovi klasifikaciji) sta bili  $AUC$  in  $C_{max}$  linagliptina po dajanju večkratnih odmerkov po 5 mg podobni kot

pri ustreznih kontrolnih zdravih preizkušancih. Za bolnike s sladkorno boleznijo z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro ni predvideno prilagajanje odmerka.

#### *Indeks telesne mase*

Odmerka linagliptina ni treba prilagajati na podlagi indeksa telesne mase (ITM), ker ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko linagliptina, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II. faze. Klinična preskušanja, ki so jih opravili pred izdajo dovoljenja za promet, so zajela bolnike z indeksom telesne mase do 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Spol*

Odmerka linagliptina ni treba prilagajati spolu, ker ni klinično pomembno vplival na njegovo farmakokinetiko, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II. faze.

#### *Starejši*

Odmerka linagliptina ni treba prilagajati starosti do 80. leta, ker ni klinično pomembno vplivala na njegovo farmakokinetiko, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II. faze. Starejši (65 do 80 let, najstarejši bolnik je imel 78 let) in mlajši preizkušanci so imeli primerljive plazemske koncentracije linagliptina.

#### *Pediatrična populacija*

V pediatrični študiji faze 2 so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko 1 mg in 5 mg linagliptina pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih  $\geq 10$  do  $< 18$  let. Opaženi farmakokinetični in farmakodinamični odzivi so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih preiskovancih. Linagliptin 5 mg je pokazal superiornost nad 1 mg odmerkom pri najnižjem zaviranju DPP-4 (72 % v primerjavi z 32 %,  $p = 0,0050$ ) in številčno večje zmanjšanje prilagojene spremembe mediano glede na izhodiščno vrednost HbA<sub>1c</sub> (-0,63 % v primerjavi z -0,48 %, »ni statistično značilno«). Zaradi omejenega nabora podatkov, je pri interpretaciji rezultatov potrebna previdnost.

#### *Rasa*

Odmerka linagliptina ni treba prilagajati različnim rasam. Rasa ni zaznavno vplivala na njegovo koncentracijo v plazmi, kar je pokazala sestavljena analiza razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov, ki je zajela bolnike bele rase ter latinskoameriškega, afriškega in azijskega izvora. Poleg tega so bile farmakokinetične značilnosti linagliptina podobne tudi pri zdravih prostovoljcih v študijah I. faze, ki so zajele Japonce, Kitajce in belce.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Jetra, ledvice in prebavila so glavni ciljni organi za toksičnost pri miših in podganah pri ponavljajočem odmerjanju linagliptina z več kot 300-krat večjo izpostavljenostjo kot pri človeku.

Pri podganah so odkrili učinkovanje na reproduktivne organe, ščitnico in limfne organe pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 1.500-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri psih so po dajanju srednje velikih odmerkov opazili izrazite psevdoadverzijske reakcije s sekundarnimi učinki na srce in žilje, ki so veljale za specifične reakcije pri psih. Pri opicah vrste *Cynomolgus* so se pri izpostavljenosti, ki je bila več kot 450-krat večja kot pri človeku, pokazali kot tarčni organi za toksične učinke: jetra, ledvice, želodec, reproduktivni organi, priželjc, vranica in limfni vozli. Pri izpostavljenosti, ki je več kot 100-krat presežala tisto za človeka, je bil glavni izvid v teh opisih dražec učinek v želodcu.

Linagliptin in njegov glavni presnovek nista delovala genotoksično.

Dveletne študije o karcinogenosti peroralnih odmerkov pri podganah in miših niso izkazale karcinogenega delovanja pri podganah ali mišjih samcih. Pomembno večja pojavnost malignih limfomov, ki so jo odkrili samo pri mišjih samcih, katere so prejemale največje odmerke (več kot 200-krat večje kot za človeka), pa ni pomembna za ljudi (pojasnilo: pojavnost ni bila povezana z zdravljenjem, temveč z močno spremenljivo osnovno pojavnostjo). Podatki študij kažejo, da ni tveganja za karcinogenost pri človeku.

Odmerek, pri katerem še ni opaziti toksičnega učinka na plodnost, zgodnji razvoj zarodka in teratogenost pri podganah, 900-krat presega mejo izpostavljenosti za človeka. Odmerek, pri katerem še ni opaziti toksičnega učinka na samice, zarodke in plodove ter potomce pri podganah, je bil 49-krat večji od izpostavljenosti za človeka. Pri kuncih več kot 1.000-krat večja izpostavljenost kot za človeka ni bila povezana s teragotenimi učinki. Odmerek, pri katerem še ni opaziti toksičnega delovanja, so pri kuncih na podlagi toksičnosti za zarodke in plodove določili pri izpostavljenosti, ki 78-krat presega izpostavljenost za človeka, pri samicah pa 2,1-krat. Zato ni verjetno, da bi linagliptin pri izpostavljenosti terapevtskim odmerkom vplival na reprodukcijo pri človeku.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

manitol  
pregelirani koruzni škrob  
koruzni škrob  
kopovidon  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
smukec  
makrogol (6000)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Perforirani aluminij/aluminij pretisni omot za enkratni odmerek v škatlah z 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 in 120 x 1 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 24. avgust 2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 22. marec 2016

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Trajenta 5 mg filmsko obložene tablete  
linagliptin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 5 mg linagliptina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI****4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 x 1 filmsko obloženih tablet  
14 x 1 filmsko obloženih tablet  
28 x 1 filmsko obloženih tablet  
30 x 1 filmsko obloženih tablet  
56 x 1 filmsko obloženih tablet  
60 x 1 filmsko obloženih tablet  
84 x 1 filmsko obloženih tablet  
90 x 1 filmsko obloženih tablet  
98 x 1 filmsko obloženih tablet  
100 x 1 filmsko obloženih tablet  
120 x 1 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/707/001 10x1 tablet  
EU/1/11/707/002 14x1 tablet  
EU/1/11/707/003 28x1 tablet  
EU/1/11/707/004 30x1 tablet  
EU/1/11/707/005 56x1 tablet  
EU/1/11/707/006 60x1 tablet  
EU/1/11/707/007 84x1 tablet  
EU/1/11/707/008 90x1 tablet  
EU/1/11/707/009 98x1 tablet  
EU/1/11/707/010 100x1 tablet  
EU/1/11/707/011 120x1 tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Trajenta 5 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI (PERFORIRANI)**

**1. IME ZDRAVILA**

Trajenta 5 mg tablete  
linagliptin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Boehringer Ingelheim

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Trajenta 5 mg filmsko obložene tablete linagliptin

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo Trajenta in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Trajenta
3. Kako jemati zdravilo Trajenta
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Trajenta
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Trajenta in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Trajenta vsebuje zdravilno učinkovino linagliptin iz skupine zdravil, ki jih imenujemo »peroralni antidiabetiki«. Peroralni antidiabetiki se uporabljajo za zdravljenje visoke ravni sladkorja v krvi. Delujejo tako, da telesu pomagajo znižati raven sladkorja v krvi.

Zdravilo Trajenta je zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih bolnikih, kadar je ni možno ustrezno urediti z enim peroralnim antidiabetikom (metforminom ali sulfonilsečnino) ali dieto in telesno aktivnostjo. Zdravilo Trajenta lahko uporabljate hkrati z drugimi antidiabetiki, npr. metforminom, sulfonilsečnino (npr. glimepiridom, glipizidom), empagliflozinom ali insulinom.

Pomembno je upoštevati nasvet o dieti in telesni aktivnosti, ki ste ga prejeli pri zdravniku ali medicinski sestri.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Trajenta**

##### **Ne jemljite zdravila Trajenta**

- če ste alergični na linagliptin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Trajenta se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate sladkorno bolezen tipa 1 (v vašem telesu ne nastaja insulin) ali diabetično ketoacidozo (zaplet pri sladkorni bolezni z visoko ravniyo krvnega sladkorja, hitrim hujšanjem, slabostjo ali bruhanjem), za njihovo zdravljenje ne smete uporabljati zdravila Trajenta;
- jemljete antidiabetik sulfonilsečnino (npr. glimepirid, glipizid), vam bo zdravnik mogoče znižal odmerek sulfonilsečnine, če jo boste jemali hkrati z zdravilom Trajenta, da bi tako preprečil, da bi se raven krvnega sladkorja preveč znižala;



- ste imeli alergijske reakcije na nekatera druga zdravila, ki jih jemljete za urejanje količine sladkorja v krvi.
- imate ali ste imeli bolezen trebušne slinavke.

Če imate simptome akutnega pankreatitisa, kot je persistentna, huda bolečina v trebuhu, se posvetujte z zdravnikom.

Če se pojavi mehurjavost kože, je to morda lahko znak obolenja, imenovanega bulozni pemfigoid. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Trajenta prenehate jemati.

Diabetične okvare kože so pogost zaplet sladkorne bolezni. Priporočamo vam, da upoštevate priporočila o negi kože in stopal, ki ste jih prejeli od zdravnika ali medicinske sestre.

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Trajenta ni primerno za otroke in mladostnike, mlajše od 18 let.

### **Starejši**

Izkušnje pri bolnikih starejših od 80 let so omejene. Zato je pri teh bolnikih potrebna posebna previdnost.

### **Druga zdravila in zdravilo Trajenta**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti pomembno je, da zdravniku poveste, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo katero od naštetih zdravilnih učinkovin:

- karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin, ki so zdravila za preprečevanje epileptičnih napadov ali kronične bolečine;
- rifampicin, ki je antibiotik za zdravljenje okužb, na primer tuberkuloze.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Ni znano, ali lahko zdravilo Trajenta škoduje nerojenemu otroku. Zato je priporočljivo, da zdravila Trajenta ne uporabljate, če ste noseči. Ni znano, ali se zdravilo Trajenta izloča v materino mleko. Vaš zdravnik se bo moral odločiti ali boste prekinili z dojenjem ali boste prekinili/prenehali zdravljenje z zdravilom Trajenta.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Trajenta nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Jemanje zdravila Trajenta v kombinaciji z zdravili, ki se imenujejo sulfonilsečnine in/ali insulin, lahko povzroči prenizko raven krvnega sladkorja (hipoglikemijo), ki lahko vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja s stroji ali delo v nevarnem okolju. Morda vam bodo priporočili pogostejše merjenje ravni krvnega sladkorja, da bi zmanjšali tveganje za nastanek hipoglikemije, zlasti kadar se zdravilo Trajenta jemlje skupaj s sulfonilsečnino in/ali insulinom.

## **3. Kako jemati zdravilo Trajenta**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Trajenta je ena tableta po 5 mg enkrat na dan.

Zdravilo Trajenta lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Zdravnik vam lahko predpiše jemanje zdravila Trajenta hkrati z drugim peroralnim antidiabetikom. Ne pozabite, da morate jemati vsa zdravila tako, kot vam je naročil zdravnik, da bo njihovo delovanje za vaše zdravje najboljše.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Trajenta, kot bi smeli**

Če ste vzeli več zdravila Trajenta, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Trajenta**

- Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Trajenta, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je blizu čas za naslednji odmerek, pozabljenega izpustite.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nikoli ne vzemite isti dan dveh odmerkov.

### **Če ste prenehali jemati zdravilo Trajenta**

Zdravila Trajenta ne prenehajte jemati, ne da bi se posvetovali z zdravnikom. Če zdravilo Trajenta prenehate jemati, se vam lahko zviša raven krvnega sladkorja.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

### Pri nekaterih simptomih je potrebna takojšnja zdravniška pomoč

Zdravilo Trajenta morate prenehati jemati in se nemudoma posvetovati s svojim zdravnikom, če se pojavijo naslednji simptomi znižanega krvnega sladkorja: tresenje, znojenje, tesnoba, meglen vid, mravljinca v predelu ustnic, bledica, sprememba razpoloženja ali zmedenost (hipoglikemija). Hipoglikemija (pogostnost: zelo pogosti, pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) je prepoznani neželeni učinek, kadar se zdravilo Trajenta jemlje skupaj z metforminom in sulfonilsečnino.

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Trajenta alergijske reakcije (preobčutljivost; pogostnost občasna, pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov, medtem ko so jemali le zdravilo Trajenta), ki so lahko resne, vključno s piskanjem v pljučih in zasoplostjo (bronhialna hiperreaktivnost; pogostnost neznana, pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, medtem ko so jemali le zdravilo Trajenta). Pri nekaterih bolnikih so se pojavili izpuščaji (pogostnost občasna), koprivnica (urtikarija; pogostnost redka, pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov) in otekanje obraza, ustnic, jezika in žrela, ki lahko povzročijo težave pri dihanju ali požiranju (angioedem; pogostnost redka). Če se pojavijo, katerikoli od zgoraj omenjenih znakov bolezni, zdravilo Trajenta prenehajte jemati in takoj pokličite zdravnika. Zdravnik vam bo predpisal zdravilo za alergijsko reakcijo in izbral drugo zdravilo za sladkorno bolezen.

Nekaj bolnikov je imelo vnetje trebušne slinavke (pankreatitis; pogostnost ni znana, medtem ko so jemali zdravilo Trajenta samo).

Takoj **PRENEHAJTE** jemati zdravilo Trajenta in se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- huda in persistentna trebušna bolečina (v predelu želodca), ki se lahko širi v hrbet; tudi slabost in bruhanje, ker so vsi lahko tudi znaki vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem samega zdravila Trajenta naslednje neželene učinke:

- Pogosti: zvišana raven lipaze v krvi.
- Občasni: vnetje nosu ali grla (nazofaringitis), kašelj, alergijske reakcije (preobčutljivost).
- Redki: zvišana raven amilaze v krvi.

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Trajenta in metformina naslednje neželene učinke:

- Pogosti: zvišana raven lipaze v krvi.
- Občasni: vnetje nosu ali grla (nazofaringitis), alergijske reakcije (preobčutljivost), kašelj, zvišana raven amilaze v krvi.

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Trajenta in insulina naslednje neželene učinke:

- Pogosti: zvišana raven lipaze v krvi.
- Občasni: vnetje nosu ali grla (nazofaringitis), alergijske reakcije (preobčutljivost), kašelj, pankreatitis, zaprtje.
- Neznana pogostnost: zvišana raven amilaze v krvi.

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Trajenta, metformina in sulfonilsečnine naslednje neželene učinke:

- Pogosti: zvišana raven lipaze v krvi.
- Občasni: alergijske reakcije (preobčutljivost), zvišana raven amilaze v krvi.
- Neznana pogostnost: vnetje nosu ali grla (nazofaringitis), kašelj.

Nekateri bolniki so imeli med jemanjem zdravila Trajenta, metformina in empagliflozina naslednje neželene učinke:

- Pogosti: zvišana raven lipaze v krvi.
- Občasni: zvišana raven amilaze v krvi.
- Neznana pogostnost: vnetje nosu ali grla (nazofaringitis), alergijske reakcije (preobčutljivost), kašelj.

Drugi neželeni učinki zdravila Trajenta vključujejo:

- Neznana pogostnost: mehurjavost kože (bulozni pemfigoid).

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Trajenta**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte zdravila Trajenta, če opazite, da je poškodovana ovojnina ali so vidni znaki kvarjenja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Trajenta

- Učinkovina je linagliptin.  
Ena filmsko obložena tableta (tableta) vsebuje 5 mg linagliptina.
- Pomožne snovi so:  
Jedro tablete: manitol, predgelirani koruzni škrob, koruzni škrob, kopovidon, magnezijev stearat  
Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), smukec, makrogol (6000), rdeči železov oksid (E172)

### Izgled zdravila Trajenta in vsebina pakiranja

- Zdravilo Trajenta 5 mg tablete imajo premer 8 mm, so okrogle, svetlo rdeče filmsko obložene z oznako D5 na eni strani in logom Boehringer Ingelheim na drugi strani.
- Zdravilo Trajenta je na voljo v perforiranih aluminij/aluminij pretisnih omotih za enkratni odmerek. Velikosti pakiranja so 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 in 120 x 1 tablet.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštva imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

**Portugal**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 412 66 00

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.