

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trajenta 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg linagliptin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

8 mm diameter, rund, ljusröd, filmdragerad tablett med "D5" präglad på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Trajenta är indicerat för vuxna med diabetes mellitus typ 2 som ett komplement till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll som:

monoterapi

- när metformin inte är lämpligt på grund av av intolerans eller kontraindicerat på grund av nedsatt njurfunktion.

kombinationsbehandling

- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, när dessa inte ger tillräcklig glykemisk kontroll (se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen av linagliptin är 5 mg 1 gång dagligen. När linagliptin ges som tillägg till metformin bör dosen av metformin bibehållas och administreras tillsammans med linagliptin.

När linagliptin används i kombination med en sulfonureid eller med insulin kan en lägre dos av sulfonureid eller insulin övervägas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

För patienter med njurfunktionsnedsättning behövs ingen dosjustering av linagliptin.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiska studier tyder på att ingen dosjustering behövs för patienter med leverfunktionsnedsättning, men klinisk erfarenhet från sådana patienter saknas.

Äldre

Det behövs ingen dosjustering baserat på ålder.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för linagliptin hos barn och ungdomar har inte ännu fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Tabletterna kan tas med eller utan mat vid valfri tidpunkt under dagen. Om en dos missas, bör den tas så snart patienten kommer ihåg det. Dubbel dos skall inte tas samma dag.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Linagliptin ska inte användas till patienter med diabetes typ 1 eller för behandling av diabetisk ketoacidosis.

Hypoglykemi

Linagliptin enbart visade en incidens av hypoglykemi jämförbar med placebo.

I kliniska prövningar med linagliptin som del av kombinationsbehandling med läkemedel som inte är kända för att orsaka hypoglykemi (metformin) var förekomsten av rapporterad hypoglykemi med linagliptin likvärdig med den hos patienter som fick placebo.

När linagliptin användes som tillägg till en sulfonureid (med metformin som basbehandling), ökade incidensen av hypoglykemi över placebonivån (se avsnitt 4.8).

Det är känt att sulfonureider och insulin orsakar hypoglykemi. Därför bör man iaktta försiktighet när linagliptin används i kombination med en sulfonureid och/eller insulin. Reduktion av sulfonureid- eller insulindosen kan övervägas (se avsnitt 4.2).

Akut pankreatit

Användning av DPP-4-hämmare har förknippats med en risk för utveckling av akut pankreatit. Akut pankreatit har observerats hos patienter som tar linagliptin. I en studie av kardiovaskulär och renal säkerhet (CARMELINA) med en medianobservationstid på 2,2 år rapporterades bekräftad akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo. Patienter bör informeras om karaktäristiska symtom på akut pankreatit. Vid misstanke om pankreatit bör behandlingen med Trajenta avbrytas; om akut pankreatit bekräftas, får Trajenta inte sättas in på nytt. Försiktighet måste iaktas för patienter med anamnes på pankreatit.

Bullös pemfigoid

Bullös pemfigoid har observerats hos patienter som tar linagliptin. I studien CARMELINA rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin men inte hos någon patient behandlad med placebo. Vid misstanke om bullös pemfigoid bör behandlingen med Trajenta avbrytas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

In vitro utvärdering av interaktioner

Linagliptin är en svag, kompetitiv hämmare och baserat på mekanismen en svag till måttlig hämmare av CYP isoenzym CYP3A4, men hämmar inte andra CYP isoenzymer. Linagliptin är inte en inducerare av CYP isoenzymer.

Linagliptin är ett P-glykoproteinsubstrat och hämmar P-glykoprotein medierad transport av digoxin med låg potens. Baserat på detta och interaktionsstudier *in vivo*, anses det osannolikt att linagliptin skulle interagera med andra P-gp substrat.

In vivo utvärdering av läkemedelsinteraktioner

Effekt av andra läkemedel på linagliptin

Kliniska data som beskrivs nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner vid samtidig administrering av andra läkemedel är låg.

Rifampicin: upprepad samtidig tillförsel av linagliptin 5 mg och rifampicin, en potent inducerare av P-glykoprotein och CYP3A4, ledde till 39,6% respektive 43,8% minskad AUC och C_{max} för linagliptin vid steady state och ca 30% minskad hämning av DPP-4 vid dalkoncentrationen. Detta innebär att full effekt av linagliptin i kombination med starka P-gp-inducerare kanske inte uppnås, framförallt vid långtidsanvändning. Samtidig administrering med andra potenta inducerare av P-glykoprotein och CYP3A4, såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin har inte studerats.

Ritonavir: samtidig tillförsel av en engångsdos linagliptin 5 mg och upprepade orala doser av 200 mg ritonavir, en potent hämmare av P-glykoprotein och CYP3A4, ledde till att AUC och C_{max} av linagliptin ungefär fördubblades respektive tredubblades. Koncentrationen av obundet linagliptin, vilken vanligtvis är mindre än 1 % vid den terapeutiska dosen för linagliptin, ökade 4-5 gånger efter samtidig administrering av ritonavir. Simulering av linagliptins plasmakoncentration vid steady state, med och utan ritonavir, indikerade att den ökade exponeringen inte har samband med en ökad ackumulering. Dessa förändringar i farmakokinetiken av linagliptin ansågs inte vara kliniskt relevanta. Därför förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner med andra P-glykoproteiner/CYP3A4 hämmare.

Metformin: samtidig tillförsel av upprepade doser metformin 850 mg tre gånger dagligen tillsammans med linagliptin 10 mg en gång dagligen hade ingen relevant effekt på linagliptins farmakokinetik hos friska frivilliga försökspersoner.

Sulfonureider: farmakokinetiken vid steady state av linagliptin 5 mg ändrades inte vid samtidig tillförsel av en engångsdos 1,75 mg glibenklamid (glyburid).

Effekt av linagliptin på andra läkemedel

I kliniska studier, som beskrivs nedan, hade linagliptin ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av metformin, glyburid, simvastatin, warfarin, digoxin eller orala antikonceptionsmedel, vilket visar på låg benägenhet för interaktioner med substrat för CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein och organisk katjontransportör (OTC) *in vivo*.

Metformin: samtidig tillförsel av upprepade doser med linagliptin 10 mg en gång dagligen tillsammans med metformin 850 mg, ett OTC-substrat, hade ingen relevant effekt på farmakokinetiken av metformin hos friska frivilliga försökspersoner. Linagliptin hämmar således inte OTC-medierad transport.

Sulfonureider: samtidig administrering av upprepade orala doser linagliptin 5 mg och en oral engångsdos av 1,75 mg glibenklamid (glyburid) ledde till en kliniskt icke-relevant reduktion med 14 % av både AUC och C_{max} för glibenklamid. Eftersom glibenklamid i första hand metaboliseras av CYP2C9, stöder även dessa data slutsatsen att linagliptin inte är en hämmare av CYP2C9. Kliniskt meningsfulla interaktioner förväntas inte heller med övriga sulfonureider (t ex glipizid, tolbutamid och glimepirid) vilka, liksom glibenklamid, i första hand elimineras av CYP2C9.

Digoxin: samtidig tillförsel av upprepade dagliga doser linagliptin 5 mg och upprepade doser digoxin 0,25 mg hade ingen effekt på farmakokinetiken av digoxin hos friska frivilliga försökspersoner. Därför är linagliptin inte en hämmare av P-glykoproteinmedierad transport *in vivo*.

Warfarin: upprepade dagliga doser linagliptin 5 mg påverkade inte farmakokinetiken för S(-) eller R(+) warfarin, ett CYP2C9 substrat, administrerat i engångsdos.

Simvastatin: upprepade dagliga doser av linagliptin till friska frivilliga försökspersoner hade obetydlig effekt på farmakokinetiken vid steady state av simvastatin, ett känsligt CYP3A4 substrat. Efter administrering av en supratherapeutisk dos, linagliptin 10 mg, tillsammans med simvastatin 40 mg

dagligen under 6 dagar ökade plasma AUC för simvastatin med 34% och plasma C_{max} ökade med 10%.

Orala antikonceptionsmedel: samtidig administrering av linagliptin 5 mg påverkade inte farmakokinetiken vid steady state för levonorgestrel eller etinylestradiol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av linagliptin har inte studerats i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av linagliptin under graviditet.

Amning

Tillgängliga farmakokinetiska djurdata har visat att metaboliter från linagliptin utsöndras i mjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med linagliptin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga studier beträffande fertilitet hos människa har genomförts för linagliptin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta negativa effekter beträffande fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Linagliptin har ingen eller försumbar effekt på förmåga att framföra fordon och använda maskiner. Patienter bör dock informeras om risken för hypoglykemi, framförallt vid kombination med sulfonureider och/eller insulin.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I den poolade analysen av de placebokontrollerade studierna, var den totala incidensen biverkningar hos placebobehandlade patienter likartad med de som fick linagliptin 5 mg (63,4% resp. 59,1%). Utsättning av behandlingen på grund av biverkningar var högre hos patienter som fick placebo än hos de som fick linagliptin 5 mg (4,3% resp 3,4%).

Den mest frekvent rapporterade biverkningen var hypoglykemi som observerades vid behandling med trippelkombinationen, linagliptin plus metformin plus sulfonureid med frekvensen 14,8% jämfört med 7,6% i placebogruppern.

I de placebokontrollerade studierna upplevde 4,9% av patienterna hypoglykemi som en biverkan av linagliptin. Av dessa klassades 4,0% som av mild, 0,9% som av måttlig och 0,1% som av allvarlig svårighetsgrad. Pankreatit rapporterades oftare hos patienter som randomiserats till linagliptin (7 fall bland 6 580 patienter som fick linagliptin jämfört med 2 fall bland 4 383 patienter som fick placebo).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

På grund av inverkan av bakgrundsbehandlingen på biverkningsreaktionerna (t ex hypoglykemier), analyserades biverkningarna baserat på de olika behandlingsregimerna (monoterapi, tillägg till metformin, tillägg till metformin + sulfonureid samt tillägg till insulin).

De placebokontrollerade studierna omfattar studier i vilka linagliptin gavs som

- monoterapi med korttidsbehandling under upp till 4 veckor
- monoterapi under ≥ 12 veckors behandling
- tillägg till metformin

- tillägg till metformin + sulfonureid
- tillägg till metformin och empagliflozin
- tillägg till insulin med eller utan metformin

I tabellen nedan (tabell 1) presenteras biverkningar klassificerade enligt organklasssystemet med MedDRA terminologi som rapporterats av patienter som fick 5 mg linagliptin i dubbelblinda studier med monoterapi eller tilläggsterapi.

Biverkningarna listas enligt absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar rapporterade av patienter som fick linagliptin 5 mg dagligen som monoterapi eller tilläggsbehandling i kliniska prövningar och från erfarenheter efter marknadsintroduktion.

Organsystemklass Biverkning	Biverkningsfrekvens
Infektioner och infestationer	
Nasofaryngit	mindre vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighet (t.ex. bronkiell hyperreaktivitet)	mindre vanliga
Metabolism och nutrition	
Hypoglykemi ¹	mycket vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Pankreatit	sällsynta [#]
Förstoppning ²	mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
Angioödem*	sällsynta
Urtikaria*	sällsynta
Hudutslag*	mindre vanliga
Bullös pemfigoid	sällsynta [#]
Undersökningar	
Förhöjt amylas	mindre vanliga
Förhöjt lipas**	vanliga

* Baserat på erfarenheter efter marknadsintroduktion

** Baserat på ökning av lipas $>3xULN$ som observerats i kliniska prövningar

Baserat på en kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie av linagliptin (*CARMELINA*), se även nedan

¹ Biverkning observerad i kombination med metformin plus sulfonureid

² Biverkning observerad i kombination med insulin

Studie av linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet (CARMELINA)

Studien CARMELINA utvärderade linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet jämfört med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och en förhöjd kardiovaskulär risk definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom (se avsnitt 5.1). Studien omfattade 3 494 patienter behandlade med linagliptin (5 mg) och 3 485 patienter behandlade med placebo. Båda behandlingarna gavs som tillägg till standardbehandling, inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA_{1c} och kardiovaskulära riskfaktorer. Den samlade förekomsten av biverkningar och allvarliga biverkningar hos patienter som fick linagliptin liknade den hos patienter som fick placebo. Säkerhetsdata från denna studie överensstämde med den tidigare kända säkerhetsprofilen för linagliptin.

Hos den behandlade populationen rapporterades allvarliga hypoglykemiska händelser (vårdkrävande) hos 3,0 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 3,1 % av patienterna behandlade med placebo. Bland patienter som använde sulfonureid vid baslinjen var incidensen av allvarlig hypoglykemi 2,0 % hos linagliptinbehandlade patienter och 1,7 % hos placebobehandlade patienter. Bland patienterna som använde insulin vid baslinjen var incidensen av allvarlig hypoglykemi 4,4 % hos linagliptinbehandlade patienter och 4,9 % hos placebobehandlade patienter.

Under den samlade observationsperioden i studien rapporterades fastställd akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo.

I studien CARMELINA rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin men inte hos någon patient behandlad med placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Symtom

I kontrollerade kliniska studier med friska försökspersoner, tolererades engångsdoser upp till 600 mg linagliptin generellt väl (motsvarande 120 gånger den rekommenderade dosen). Det finns inte någon erfarenhet av högre doser än 600 mg till människa.

Behandling

I händelse av överdosering, är det rimligt att använda vanliga understödjande åtgärder, t ex att avlägsna ej absorberat material från magtarmkanalen, genomföra klinisk monitorering och sätta in klinisk behandling vid behov.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, dipeptidylpeptidas-4 (DPP-4)-hämmare, ATC-kod: A10B H05.

Verkningsmekanism

Linagliptin hämmar enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4, EC 3,4,14,5), ett enzym som är involverat i inaktiveringen av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP (glukagonliknande peptid 1, glukosberoende insulinotropisk polypeptid). Dessa hormoner degraderas snabbt av enzymet DPP-4. Båda inkretinhormonerna deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. Inkretiner utsöndras i en låg basal nivå under dagen och nivån ökar omedelbart efter intag av föda. GLP-1 och GIP ökar biosyntesen av insulin och sekretionen från pankreas betaceller i närvaro av normala och förhöjda glukosnivåer. Dessutom reducerar GLP-1 glukagonsekretionen från pankreas alfaceller, vilket leder

till minskad hepatiskt glukosfrisättning. Linagliptin binder mycket effektivt och reversibelt till DPP-4, vilket medför en långvarig ökning och förlängning av aktiva inkretinnivåer. Linagliptin ökar insulinsekretionen glukosberoende och minskar glukagonsekretionen vilket medför en generell förbättring av glukoshomeostasen. Linagliptin binder selektivt till DPP-4 och uppvisar > 10 000 gånger högre selektivitet jämfört med DPP-8 eller DPP-9-aktivitet *in vitro*.

Klinisk effekt och säkerhet

Åtta randomiserade, kontrollerade fas III-studier, med 5 239 patienter med diabetes mellitus typ 2 av vilka 3 319 behandlades med linagliptin, genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet. Studierna inkluderade 929 patienter 65 år eller äldre som behandlades med linagliptin. Dessutom behandlades 1 238 patienter med milt nedsatt njurfunktion och 143 patienter med måttligt nedsatt njurfunktion med linagliptin. Behandling med linagliptin en gång dagligen ledde till kliniskt signifikant förbättring av glykemisk kontroll utan kliniskt relevanta förändringar av kroppsvikt. Reduktion av glykosylerat hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) var jämförbar i olika subgrupper inklusive kön, ålder, nedsatt njurfunktion, body mass index (BMI). Högre utgångsvärde för HbA_{1c} förknippades med större reduktion i HbA_{1c}. Det var en signifikant skillnad i reduktion av HbA_{1c} mellan asiatiska patienter (0,8%) och vita patienter (0,5%) i de poolade studierna.

Linagliptin som monoterapi till patienter som inte är lämpliga att behandla med metformin

Effekt och säkerhet för linagliptin som monoterapi utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor. Behandling med linagliptin 5 mg en gång dagligen ledde till en signifikant förbättring av HbA_{1c} (-0,69% förändring jämfört med placebo) hos patienter med HbA_{1c} på ca 8% vid baslinjen. Linagliptin visade också en signifikant förbättring av fasteglukos i plasma (FPG) och postprandiellt glukos efter 2 timmar (PPG) jämfört med placebo. Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var likartad med placebo.

Effekt och säkerhet av linagliptin utvärderades även under 18 veckor i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på patienter som inte bör behandlas med metformin, på grund av intolerans eller kontraindikation på grund av nedsatt njurfunktion. Linagliptin ledde till signifikant förbättring av HbA_{1c} (-0,57% förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje för HbA_{1c} på 8,09%. Linagliptin visade också signifikant förbättring av fasteglukos i plasma (FPG) jämfört med placebo. Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var likartad med placebo.

Linagliptin som tillägg till metforminbehandling

Effekt och säkerhet av linagliptin i kombination med metformin utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie under 24 veckor. Linagliptin ledde till signifikant förbättring av HbA_{1c} (0,64% förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje HbA_{1c} på 8%. Linagliptin visade också signifikant förbättring av fasteglukos i plasma (FPG), postprandiellt glukos efter 2 timmar (PPG) jämfört med placebo. Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienterna som behandlades med linagliptin var likartad med placebo.

Linagliptin som tillägg till en kombination av metformin och sulfonureidbehandling

En placebokontrollerad 24 veckorsstudie genomfördes för att utvärdera effekt och säkerhet av linagliptin 5 mg hos patienter utan tillräcklig effekt av en kombination av metformin och sulfonureid. Linagliptin ledde till signifikant förbättring av HbA_{1c} (-0,62% förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje HbA_{1c} på 8,14%. Linagliptin visade också signifikant förbättring av patienters fasteglukos i plasma (FPG) och postprandiellt glukos efter 2 timmar (PPG), jämfört med placebo.

Linagliptin som tillägg till kombination av metformin och empagliflozinbehandling

Hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och empagliflozin (10 mg (n=247) eller 25 mg (n=217)), gav en 24-veckors behandling med linagliptin 5 mg som tilläggsbehandling justerade genomsnittliga minskningar av HbA_{1c} från baslinjen på -0,53% (signifikant skillnad mot placebo som tillägg -0,32% (95% KI -0,52; -0,13) respektive -0,58% (signifikant skillnad mot placebo

som tillägg -0,47% (95% KI -0,66; -0,28)). En statistiskt signifikant större andel patienter med ett baslinje-HbA_{1c} ≥ 7,0% som behandlades med linagliptin 5 mg uppnådde ett målvärde för HbA_{1c} på < 7% jämfört med placebo.

Linagliptin som tillägg till insulinbehandling

Effekt och säkerhet för linagliptin 5 mg som tillägg till insulin i form av monoterapi eller i kombination med metformin och/eller pioglitazon har utvärderats i en dubbelblind placebokontrollerad studie på 24 veckor. Linagliptin resulterade i signifikanta förbättringar av HbA_{1c} (-0,65% jämfört med placebo) jämfört med genomsnittlig baslinje för HbA_{1c} på 8,3%. Linagliptin gav också signifikant förbättring av fastevärden för plasmaglukos (FPG), och en större andel av patienterna nådde mål för HbA_{1c} på < 7,0% jämfört med placebo. Detta var uppnått med en stabil insulindos (40,1 enheter). Kroppsvikt skiljde inte signifikant mellan grupperna. Effekter på plasmalipider var försumbara. Observerad incidens av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var i nivå med placebo (22,2% för linagliptin och 21,2% för placebo).

Linagliptin 24 månaders data som tillägg till metformin i jämförelse med glimepirid

I en studie jämfördes effekt och säkerhet av tillägg av linagliptin 5 mg eller glimepirid (genomsnittlig dos på 3 mg) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll av metformin i monoterapi. Genomsnittlig reduktion av HbA_{1c} var -0,16% med linagliptin (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 7,69%) och -0,36% med glimepirid (genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} var 7,69%) med en genomsnittlig skillnad på 0,20% (97,5% konfidensintervall: 0,09, 0,299). Incidensen av hypoglykemi i linagliptingruppen (7,5%) var signifikant lägre än i glimepiridgruppen (36,1%). Patienter behandlade med linagliptin uppvisade en signifikant genomsnittlig minskning av kroppsvikten från baslinjen jämfört med signifikant viktökning hos patienter som fick glimepirid (-1,39 respektive +1,29 kg).

Linagliptin som tillägg för patienter med svår njurfunktionsnedsättning, 12-veckors placebokontrollerad (konstant bakgrundsbehandling) och 40-veckors placebokontrollerad förlängning (variabel bakgrundsbehandling)

Effekt och säkerhet för linagliptin studerades även i patienter med diabetes mellitus typ 2 med svår njurfunktionsnedsättning i en dubbelblindstudie med placebo i 12 veckor, under vilka bakgrundsbehandlingen av antidiabetiska läkemedel var konstant. De flesta patienterna (80,5%) fick insulin med som bakgrundsbehandling, antingen som monoterapi eller i kombination med andra orala antidiabetika såsom sulfonureid, glinid eller pioglitazon. Det var också en ytterligare 40-veckors uppföljande behandlingsperiod under vilken dosjusteringar i den antidiabetiska bakgrundsterapien tilläts.

Linagliptin visade signifikanta förbättringar i HbA_{1c} (-0,59% ändring jämfört med placebo efter 12 veckor) från en baslinje HbA_{1c} på i genomsnitt 8,2%. Den observerade skillnaden i HbA_{1c} jämfört med placebo var -0,72% efter 52 veckor.

Kroppsvikten skiljde sig inte signifikant mellan grupperna. Den observerade incidensen av hypoglykemier hos patienter som fick linagliptin var högre än för placebo, på grund av en ökning i icke-symptomatiske hypoglykemiska händelser. Det sågs ingen skillnad mellan grupperna avseende allvarliga hypoglykemiska händelser.

Linagliptin som tilläggsbehandling hos äldre (ålder ≥ 70 år) med diabetes mellitus typ 2

Effekt och säkerhet av linagliptinbehandling hos äldre (70 år och äldre) med diabetes mellitus typ 2 utvärderades i en dubbelblind studie på 24 veckor. Patienter fick metformin och/eller sulfonureid och/eller insulin som bakgrundsbehandling. Dosering för bakgrundsbehandling med antidiabetiska läkemedel hölls stabil under de första 12 veckorna, varefter justeringar tilläts. Linagliptin resulterade i signifikant förbättring av HbA_{1c} (-0,64% förändring jämfört med placebo vid 24 veckor), från en genomsnittlig baslinje för HbA_{1c} på 7,8%. Signifikant förbättring av fastevärden för plasmaglukos (FPG) sågs också med linagliptin jämfört med placebo. Kroppsvikt skiljde inte signifikant mellan grupperna.

Kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA var en randomiserad studie på 6 979 patienter med typ 2-diabetes med förhöjd kardiovaskulär risk, definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom, vilka behandlades med linagliptin 5 mg (3 494) eller placebo (3 485) som tillägg till standardbehandling, inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA_{1c}, kardiovaskulära riskfaktorer och njursjukdom enligt regionala riktlinjer. Studiepopulationen omfattade 1 211 (17,4 %) patienter ≥ 75 år och 4 348 (62,3 %) patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 19 % av populationen hade eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m², 28 % av populationen hade eGFR ≥ 30 till < 45 ml/min/1,73 m² och 15 % hade eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Genomsnittligt HbA_{1c} vid baslinjen var 8,0 %.

Studien var utformad för att visa noninferioritet för det primära kardiovaskulära effektmåttet, som var en sammansättning av den första förekomsten av kardiovaskulär död eller en icke-fatal hjärtinfarkt eller en icke-fatal stroke (3P-MACE). Det renala sammansatta effektmåttet definierades som död på grund av njursjukdom eller varaktig, terminal njursjukdom eller varaktig minskning av eGFR med 40 % eller mer.

Efter en medianuppföljning på 2,2 år ökade inte linagliptin, som tillägg till standardbehandling, risken för större kardiovaskulära händelser eller njurhändelser. Ingen ökning av risk för sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt, vilket var ytterligare ett fastställt effektmått, sågs jämfört med standardbehandling utan linagliptin hos patienter med typ 2-diabetes (se tabell 2).

Tabell 2 Kardiovaskulära och renala utfall per behandlingsgrupp i studien CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	
Antal patienter	3 494		3 485		
Primärt kardiovaskulärt sammansatt effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundärt renalt sammansatt effektmått, terminal njursjukdom, varaktig minskning av eGFR med 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Dödlighet oavsett orsak	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Kardiovaskulär död	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PÅ=patientår

** Noninferioritetstest för att visa att den övre gränsen för 95 % KI för riskkvoten är mindre än 1,3

I analyser för progression till albuminuri (förändring från normoalbuminuri till mikro- eller makroalbuminuri, eller från mikroalbuminuri till makroalbuminuri) var den beräknade riskkvoten 0,86 (95 % KI 0,78; 0,95) för linagliptin jämfört med placebo.

Kardiovaskulär säkerhetsstudie med linagliptin (CAROLINA)

CAROLINA var en randomiserad studie på 6 033 patienter med tidig typ 2-diabetes och förhöjd kardiovaskulär risk eller etablerade komplikationer som behandlades med linagliptin 5 mg (3 023) eller glimepirid 1-4 mg (3 010) som tillägg till standardbehandling (inklusive bakgrundsbehandling med metformin hos 83 % av patienterna) inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA_{1c} och kardiovaskulära riskfaktorer. Studiepopulationens genomsnittsalder var 64 år och inkluderade 2 030 (34 %) patienter \geq 70 år. Studiepopulation inkluderade 2 089 (35 %) patienter med kardiovaskulär sjukdom och 1 130 (19 %) patienter med nedsatt njurfunktion med eGFR < 60 ml/min/1,73m² vid baslinjen. Genomsnittligt HbA_{1c} vid baslinjen var 7,15 %.

Studien var utformad för att visa noninferioritet för det primära kardiovaskulära effektmåttet, som var en sammansättning av den första förekomsten av kardiovaskulär död eller en icke-fatal hjärtinfarkt eller en icke-fatal stroke (3P-MACE).

Efter en medianuppföljning på 6,25 år ökade inte linagliptin risken för större kardiovaskulära händelser (se tabell 3) jämfört med glimepirid. Resultaten överensstämde för patienter behandlade med eller utan metformin.

Tabell 3 Större kardiovaskulära händelser (MACE) och mortalitet per behandlingsgrupp i studien CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	
Antal patienter	3 023		3 010		
Primärt kardiovaskulärt sammansatt effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Dödlighet oavsett orsak	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulär död	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PÅ=patientår

** Noninferioritetstest för att visa att den övre gränsen för 95 % KI för riskkvoten är mindre än 1,3

Under hela behandlingsperioden (mediantid för behandling 5,9 år) var frekvensen av patienter med måttlig eller svår hypoglykemi 6,5 % på linagliptin jämfört med 30,9 % på glimepirid, svår hypoglykemi uppstod hos 0,3 % av patienterna på linagliptin jämfört med hos 2,2 % på glimepirid.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för linagliptin för en eller fler grupper av den pediatrika populationen med diabetes mellitus typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för linagliptin har undersökts noga hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2. Efter oral administrering av dosen 5 mg till friska, frivilliga försökspersoner eller patienter, absorberades linagliptin snabbt, med maximal koncentration (median T_{max}) på 1,5 timmar efter intag.

Plasmakoncentrationen av linagliptin avtar trifasiskt med lång terminal halveringstid (terminal halveringstid för linagliptin är mer än 100 timmar). Detta är framförallt relaterat till den mättnadsbara, kraftiga bindningen av linagliptin till DPP-4 och bidrar inte till ackumulation av läkemedlet. Den effektiva halveringstiden för ackumulation av linagliptin, bestämd genom oral administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg, är ca 12 timmar. Efter tillförsel av linagliptin 5 mg en gång dagligen, uppnåddes steady state-koncentration i plasma vid den tredje dosen. AUC i plasma ökade ca 33% efter dosering med doser på 5 mg vid steady state jämfört med AUC efter den första dosen. Intra- och inter-variationskoefficienterna för AUC av linagliptin var liten (12,6% resp. 28,5%). På grund av den koncentrationsberoende bindningen av linagliptin till DPP-4 är farmakokinetiken, baserad på total exponering av linagliptin, inte linjär. Total plasma AUC av linagliptin ökade mindre än proportionellt mot dosen, medan obunden AUC i princip ökade dosproportionellt. Farmakokinetiken av linagliptin var i allmänhet likartad hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för linagliptin är ca 30%. Samtidig tillförsel av en fettrik måltid och linagliptin förlängde tiden till C_{max} med 2 timmar och sänkte C_{max} med 15%, men ingen påverkan på AUC_{0-72h} observerades. Ingen kliniskt relevant effekt av förändringarna i C_{max} eller T_{max} förväntas, av det skälet kan linagliptin administreras med eller utan föda.

Distribution

På grund av bindning till vävnaderna, är den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen vid steady state efter en intravenös dos av linagliptin 5 mg till friska försökspersoner ca 1 110 liter, vilket visar att linagliptin i hög utsträckning distribueras till vävnaderna. Bindningen av linagliptin till plasmaprotein är koncentrationsberoende, den minskar från ca 99% vid 1 nmol/l till 75-89% vid ≥ 30 nmol/l, vilket speglar mättnad av bindningen till DPP-4 med ökande koncentration av linagliptin. Vid höga koncentrationer, när DPP-4 är fullständigt mättad, bands 70-80% av linagliptin till andra plasmaproteiner än DPP-4, vilket medförde att 20-30% var obundet i plasma.

Biotransformation

Efter en oral dos av [^{14}C] linagliptin 10 mg utsöndrades ungefär 5% av radioaktiviteten i urin. Metabolism spelar en underordnad roll vid eliminationen av linagliptin. En huvudmetabolit motsvarande av 13,3% linagliptin vid steady state upptäcktes, vilken visades vara farmakologiskt inaktiv och därmed inte bidrar till den hämmande effekten av linagliptin på DPP-4-aktiviteten i plasma.

Utsöndring

Efter tillförsel av en oral dos [^{14}C] linagliptin till friska försökspersoner, utsöndrades ungefär 85% av den tillförda radioaktiviteten i faeces (80%) eller urin (5%) inom 4 dagar efter dosering. Renalt clearance vid steady state var ca 70 ml/min.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

En öppen studie med upprepade dosering genomfördes för att utvärdera farmakokinetiken av linagliptin (5 mg dos) till patienter med varierande grad av kroniskt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner med normal njurfunktion. Studien inkluderade patienter med nedsatt njurfunktion klassificerade baserat på kreatininclearance som mildt (50 - < 80 ml/min), måttligt (30 - < 50 ml/min) och svårt nedsatt njurfunktion (< 30 ml/min) liksom patienter med terminal njursvikt med hemodialysbehandling. Dessutom jämfördes patienter med diabetes mellitus typ 2 och svårt nedsatt njurfunktion (< 30 ml/min) med patienter med diabetes mellitus typ 2 och normal njurfunktion.

Kreatininclearance mättes genom 24-timmars kreatininclearancebestämningar i urin eller från serumkreatinin baserat på Cockcroft-Gaults formel: $CrCl = (140 - \text{ålder}) \times \text{vikt}/72 \times \text{serumkreatinin}$ [$\times 0,85$ för kvinnliga patienter], där ålder är år, vikt är kg och serumkreatinin är mg/dl. Vid steady state förhållanden var exponeringen med linagliptin hos patienter med mild nedsatt njurfunktion jämförbar med friska försökspersoner. Vid måttligt nedsatt njurfunktion observerades en måttlig ökning av exponeringen på ca 1,7 gånger jämfört med kontroller. Exponeringen hos patienter med diabetes mellitus typ 2 med svårt nedsatt njurfunktion ledde till en ökning på cirka 1,4 gånger jämfört med patienter med diabetes mellitus typ 2 med normal njurfunktion. Beräkningar av AUC vid steady state för linagliptin hos patienter med terminal njursvikt indikerade att exponeringen var likvärdig som hos patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion. Dessutom förväntas inte eliminering av linagliptin via hemodialys eller peritonealdialys i någon terapeutiskt signifikant omfattning. Det krävs därför ingen dosjustering av linagliptin till patienter med någon form av nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter utan diabetes med mild, måttlig eller svår leverinsufficiens (enligt Child-Pugh klassificering) var genomsnittligt AUC och C_{max} för linagliptin likartat som hos friska matchade kontroller efter administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg. Ingen dosjustering för linagliptin föreslås för diabetespatienter med mild, måttlig eller svår leverinsufficiens.

Body Mass Index (BMI)

Ingen dosjustering är nödvändig baserad på BMI. BMI har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av linagliptin baserad på en populationsfarmakokinetisk analys av fas I och fas II-data. De kliniska studierna före godkännandet genomfördes på BMI upp till och med 40 kg/m^2 .

Kön

Ingen dosjustering är nödvändig baserad på kön. En populationsfarmakokinetisk analys av fas I och fas II-data visar att kön inte har någon kliniskt relevant effekt på linagliptins farmakokinetik.

Äldre

Ingen dosjustering behövs vid åldrar upp till 80 år, eftersom ålder inte har visat kliniskt relevant inverkan på farmakokinetiken av linagliptin baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av fas I och fas II-data. Äldre patienter (65-80 år, den äldsta patienten var 78 år) hade jämförbara plasmakoncentrationer av linagliptin jämfört med yngre personer.

Pediatrisk population

I en pediatrisk fas 2-studie undersöktes farmakokinetiken och farmakodynamiken för 1 mg och 5 mg linagliptin hos barn och ungdomar ≥ 10 till < 18 år med typ 2 diabetes mellitus. De farmakokinetiska och farmakodynamiska svar som observerades överensstämde med de som sågs hos vuxna försökspersoner. Linagliptin 5 mg var överlägset bättre än 1 mg med avseende på dalvärdet för DPP-4-hämning (72 % jämfört med 32 %, $p=0,0050$) och uppvisade en numeriskt större reduktion av HbA_{1c} med avseende på justerad genomsnittlig förändring från baslinjen (-0,63 % jämfört med -0,48 %, ej signifikant). På grund av begränsningen av data ska resultaten tolkas med försiktighet.

Etnicitet

Ingen dosjustering på grund av etnicitet är nödvändig. Etnicitet har ingen uppenbar effekt på plasmakoncentrationen av linagliptin baserat på en sammanlagd analys av tillgängliga farmakokinetiska data, inkluderande patienter av kaukasiskt, spanskt, afrikanskt och asiatiskt ursprung. Dessutom visade sig farmakokinetiska karakteristika för linagliptin vara likartade i separata fas I-studier med friska frivilliga japanska, kinesiska och kaukasiska försökspersoner.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lever, njurar och magtarmkanalen är primära målorgan för toxicitet i råttor vid upprepade dosering av linagliptin vid mer än 300 gångers human exponering.

Hos råttor sågs effekter på reproduktionsorgan, thyroidea och lymfatiska systemet vid mer än 1 500 gånger humanexponeringen. Vid måttliga doser till hund observerades en stark pseudo-allergisk reaktion, som medförde kardiovaskulära förändringar och som bedömdes som specifik för hund.

Lever, njurar, mage, reproduktionsorgan, tymus, mjälte och lymfkörtlar var målorgan för toxiciteten hos cynomolgusapor vid mer än 450 gånger humanexponeringen. Vid mer än 100 gånger humanexponeringen var magirritation det främsta fyndet hos dessa apor.

Linagliptin och dess huvudsakliga metabolit uppvisade ingen genotoxisk potential.

Orala karcinogenstudier under 2 år med råtta och mus visade inga tecken på karcinogenicitet hos råtta eller hanmöss. Hos honmöss förekom en signifikant högre incidens malignt lymfom vid den högsta dosen (> 200 gånger humanexponeringen), vilket inte anses relevant för människa (förklaring: ej behandlingsrelaterad utan orsakad av mycket variabel bakgrundsincidens). Dessa studier föranleder ingen oro för karcinogenicitet hos människa.

Den dos som inte orsakar några negativa effekter (NOAEL) avseende fertilitet, tidig embryonal utveckling och teratogenicitet hos råtta bestämdes till > 900 gånger humanexponeringen. NOAEL för toxicitet på mödrar, embryon, foster och avkomma till råtta var 49 gånger humanexponeringen. Inga teratogena effekter observerades hos kanin vid > 1 000 gånger humandosen. NOAEL på 78 gånger humanexponeringen noterades för embryo-fetal toxicitet hos kanin och för toxicitet på mödrar var NOAEL 2,1 gånger humanexponeringen. Därför anses det osannolikt att linagliptin påverkar reproduktionen vid terapeutisk exponering i människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol

Pregelatinerad majsstärkelse

Majsstärkelse

Copovidon

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Talk

Makrogol (6000)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Perforerade endosblister i alu/alu i kartonger som innehåller 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 och 120 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 24 augusti 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 22 mars 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNING FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR ELLER KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSTILLSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Trajenta 5 mg filmdragerade tabletter
linagliptin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 5 mg linagliptin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 x 1 filmdragerade tabletter
14 x 1 filmdragerade tabletter
28 x 1 filmdragerade tabletter
30 x 1 filmdragerade tabletter
56 x 1 filmdragerade tabletter
60 x 1 filmdragerade tabletter
84 x 1 filmdragerade tabletter
90 x 1 filmdragerade tabletter
98 x 1 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter
120 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Trajenta 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER (PERFORERAT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Trajenta 5 mg tabletter
Linagliptin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Trajenta 5 mg filmdragerade tabletter Linagliptin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Trajenta är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Trajenta
3. Hur du använder Trajenta
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Trajenta ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Trajenta är och vad det används för

Trajenta innehåller den verksamma ingrediensen linagliptin. Den tillhör en grupp läkemedel som kallas ”orala diabetesläkemedel”. Orala diabetesläkemedel används för behandling av höga blodsockernivåer. De fungerar genom att hjälpa din kropp att minska sockernivån i blodet.

Trajenta används vid typ 2-diabetes hos vuxna, om sjukdomen inte kan kontrolleras tillräckligt med ett diabetesläkemedel (metformin eller sulfonureider) eller enbart kost och motion. Trajenta kan användas tillsammans med andra diabetesläkemedel t.ex. metformin, sulfonureider (t.ex. glimepirid, glipizid), empagliflozin eller insulin.

Det är viktigt att följa råden om kost och motion som du har fått av din läkare eller sjuksköterska.

2. Vad du behöver veta innan du använder Trajenta

Använd inte Trajenta

- om du är allergisk mot linagliptin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Trajenta om du:

- har typ 1-diabetes (din kropp inte producerar något insulin) eller diabetisk ketoacidosis (en komplikation vid diabetes med högt blodsocker, snabb vikt förlust, illamående och kräkningar). Trajenta ska inte användas vid behandling av dessa tillstånd.
- om du använder ett antidiabetesmedel som kallas sulfonureid (till exempel glimepirid, glipizid) kan din doktor vilja sänka dosen av sulfonureid när du använder det tillsammans med Trajenta för att undvika att ditt blodsocker blir för lågt.
- om du haft allergiska reaktioner mot andra läkemedel som du använt för att kontrollera mängden socker i blodet.
- har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln.

Kontakta din läkare om du har symtom på akut pankreatit, såsom svår och ihållande magsmärta (buksmärta).

Om du får blåsor i huden kan det vara ett tecken på ett tillstånd som kallas bullös pemfigoid. Din läkare kan säga till dig att sluta ta Trajenta.

Diabetiska hudskador är en vanlig komplikation vid diabetes. Du bör följa de rekommendationer om hud- och fotvård du får av din läkare eller sjuksköterska.

Barn och ungdomar

Trajenta rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Trajenta

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt att tala om för läkaren om du använder läkemedel som innehåller någon av följande verksamma ingredienser:

- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Det är läkemedel som används vid kramper eller kronisk smärta.
- rifampicin. Det är ett antibiotikum som används för att behandla infektioner som tuberkulos.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det är inte känt om Trajenta är skadligt för det ofödda barnet. Därför bör användning av Trajenta undvikas om du är gravid.

Det är inte känt om Trajenta passerar över till modersmjölk. Din läkare måste ta ett beslut ifall amningen bör avbrytas eller om du bör avbryta/avstå från Trajentabehandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Trajenta har ingen eller försumbar påverkan på körförmåga eller användning av maskiner.

Användning av Trajenta tillsammans med läkemedel som kallas sulfonureider och/eller insulin kan orsaka för låg blodsockerhalt (hypoglykemi) vilket kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner samt arbeta utan säkert fotfäste. Däremot kan tätare testning av blodsockernivån rekommenderas för att minimera risken för hypoglykemi, särskilt när Trajenta kombineras med sulfonureid och/eller insulin.

3. Hur du använder Trajenta

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos är en Trajenta tablett 5 mg en gång per dag.
Du kan ta Trajenta med eller utan mat.

Din läkare kan förskriva Trajenta tillsammans med ett annat oralt diabetesläkemedel. Kom ihåg att använda alla mediciner enligt läkarens anvisning för att uppnå det bästa resultatet för din hälsa.

Om du har tagit för stor mängd av Trajenta

Tala omedelbart med läkare om du tagit mer Trajenta än du borde.

Om du har glömt att använda Trajenta

- Om du glömmer att ta en dos av Trajenta, ta den så snart du kommer ihåg. Om det snart är dags för nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta aldrig två doser samma dag.

Om du slutar att använda Trajenta

Sluta inte använda Trajenta utan att först konsultera din läkare. Dina blodsockernivåer kan öka när du slutar använda Trajenta.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa symtom kräver omedelbart medicinskt omhändertagande

Du ska sluta använda Trajenta och omedelbart uppsöka läkare om du råkar ut för något av följande symtom på lågt blodsocker: darrningar, svettningar, oro, dimsyn, stickningar i läpparna, blekhet, humörsvängningar eller förvirring (hypoglykemi). Hypoglykemi (frekvens: mycket vanliga, kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare) är en identifierad biverkning när Trajenta tas tillsammans med metformin och en sulfonureid.

Vissa patienter har upplevt allergiska reaktioner (överkänslighet, frekvens: mindre vanlig, kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare), vid användning av enbart Trajenta eller tillsammans med andra läkemedel för behandling av diabetes, vilka kan vara allvarliga, inklusive väsande andning och andnöd (bronkiell hyperreaktivitet, ingen känd frekvens, frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data). Vissa patienter har upplevt hudutslag (frekvens: mindre vanliga), nässelfeber (urtikaria, frekvens: sällsynt, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare) samt svullnad i ansikte, läppar, tunga och hals som kan orsaka svårigheter att andas eller svälja (angioödem, frekvens: sällsynta). Om du får något av symtomen uppräknade ovan, sluta ta Trajenta och kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kan ordinera ett läkemedel för att behandla din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes.

Vissa patienter har upplevt inflammation i bukspottkörteln (pankreatit, sällsynt, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare) vid användning av enbart Trajenta eller tillsammans med andra läkemedel för behandling av diabetes.

SLUTA ta Trajenta och kontakta genast läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- Svår och ihållande smärta i buken (magen) som eventuellt strålar ut i ryggen, samt illamående och kräkningar, eftersom detta kan vara ett tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

Vissa patienter upplevde följande biverkningar när de enbart använde Trajenta eller tillsammans med andra läkemedel för behandling av diabetes:

- Vanliga: ökad nivå av lipas i blodet.
- Mindre vanliga: inflammation i näsa eller hals (nasofaryngit), hosta, förstoppning (i kombination med insulin), ökad nivå av amylas i blodet.

- Sällsynt: blåsbildning i huden (bullös pemfigoid).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Trajenta ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkartor efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsbetingelser.

Använd inte Trajenta om förpackningen är skadad eller förseglingen är bruten.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är linagliptin
Varje filmdragerad tablett (tablett) innehåller 5 mg linagliptin
- Övriga innehållsämnen är
Tablettkärna: Mannitol, pregelatinerad stärkelse (majs), majsstärkelse, kopovidon, magnesiumstearat
Filmdragering: Hypromellos, titandioxid (E171), talk, makrogol (6000), röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

- Trajenta 5 mg tabletter är 8 mm diameter runda, ljusröda, filmdragerade tabletter präglade med "D5" på ena sidan och Boehringer Ingelheims logo på andra sidan.
- Trajenta finns tillgängligt i perforerade aluminium/aluminium endosblister.
Förpackningsstorlekarna är 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 och 120 x 1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Frankrike

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

Hrvatska

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

Irland

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

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.zo.o.
Tel.: +48 22 699 0 699

Portugal

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

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
Tfn: +46 8 721 21 00

Förenade kungariket

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.