

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trajenta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg linagliptiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

8 mm läbimõõduga ümmargune helepunane õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on pimetrukis „D5“ ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Trajenta on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks, lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele, monoterapiana:

- kui metformiini ei taluta või see on vastunäidustatud neerukahjustuse tõttu; kombinatsioonravina:
- kombinatsioonis teiste diabeediravimitega, sh insuliiniga, kui need ei taga piisavat vere glükoosisisalduse kontrolli (olemasolevad uuringuandmed erinevate kombinatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Linagliptiini annus on 5 mg üks kord ööpäevas. Linagliptiini lisamisel metformiinile peab metformiini annus jääma samaks ning samaaegselt manustama linagliptiini.

Kui linagliptiini kasutatakse kombineeritult sulfonüüluureaga või insuliiniga, võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks kaaluda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist (vt lõik 4.4).

#### Patsientide erirühmad

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole linagliptiini annust vaja kohandada.

##### *Maksakahjustus*

Farmakokineetika uuringud on näidanud, et maksakahjustusega patsientidel ei ole annust vaja kohandada, kuid kliiniline kogemus selliste patsientidega puudub.

##### *Eakad*

Vanusel põhinevalt ei ole annust vaja kohandada.

##### *Lapsed*

Kliinilises uuringus 10...17-aastastel lastel efektiivsust ei tõestatud (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2). Seetõttu ei ole linagliptiini kasutamine lastel ja noorukitel soovitatav. Alla 10-aastastel lastel ei ole linagliptiini kasutamist uuritud.

### Manustamisviis

Tablette võib võtta ööpäeva jooksul mistahes ajal, kas koos söögiga või ilma. Kui annus on vahele jäänud, tuleb see võtta niipea, kui see patsiendile meenub. Ühes ööpäevas ei tohi võtta kahekordset annust.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Üldine

Linagliptiini ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ega diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

#### Hüpoglükeemia

Linagliptiini monoterapia korral oli hüpoglükeemia esinemissagedus võrreldav platseeboravimi kasutamisel täheldatuga.

Kliinilistes uuringutes, milles linagliptiin oli üks komponent kombinatsioonravist selliste ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt ei põhjusta hüpoglükeemiat (metformiin), oli linagliptiini puhul registreeritud hüpoglükeemia esinemissagedus sarnane platseebot võtnud patsientidel täheldatuga.

Kui linagliptiin lisati sulfonüüluureale (metformiini foonil), oli hüpoglükeemia esinemissagedus suurem kui platseebo puhul (vt lõik 4.8).

On teada, et sulfonüüluuread ja insuliin põhjustavad hüpoglükeemiat. Seega tuleb olla tähelepanelik, kui linagliptiini kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluureaga ja/või insuliiniga. Võib kaaluda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

#### Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Linagliptiini võtvatel patsientidel on täheldatud ägeda pankreatiidi juhte. Kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuringus (CARMELINA), mille jälgimisperioodi mediaankestus oli 2,2 aastat, teatati kinnitatud ägeda pankreatiidi juhtudest 0,3% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 0,1% platseebot saanud patsientidest. Patsiente tuleb teavitada ägedale pankreatiidile iseloomulikest sümptomitest. Pankreatiidi kahtlusel tuleb Trajenta kasutamine lõpetada. Kui ägeda pankreatiidi diagnoos saab kinnitust, ei tohi ravi Trajentaga uuesti alustada. Patsientidel, kellel on anamneesis pankreatiit, tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

#### Põiendpemfigoid

Linagliptiini võtvatel patsientidel on täheldatud põiendpemfigoidi juhte. Uuringus CARMELINA teatati põiendpemfigoidi juhtudest 0,2% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Põiendpemfigoidi kahtlusel tuleb Trajenta kasutamine lõpetada.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### Koostoimete hinnang *in vitro*

Linagliptiin on CYP isoensüümi CYP3A4 nõrgalt konkureeriv ja nõrk kuni mõõdukas toimetehhanismil põhinev inhibiitor, kuid ei inhibeeri teisi CYP isoensüüme. Ta ei indutseeri CYP isoensüüme.

Linagliptiin on P-glükoproteiini substraat ning P-glükoproteiini vahendatud digoksiini transpordi nõrk inhibiitor. Neil tulemustel ja *in vivo* koostoime uuringutel põhinevalt peetakse vähetõenäoliseks, et linagliptiin põhjustab koostoimeid teiste P-gp substraatidega.

#### Koostoimete hinnang *in vivo*

##### *Teiste ravimpreparaatide toimed linagliptiinile*

Allpool kirjeldatud kliinilised andmed näitavad, et kliiniliselt oluliste koostoimete risk samaaegselt manustatavate ravimpreparaatidega on väike.

*Rifampitsiin:* 5 mg linagliptiini ja P-glükoproteiini (P-gp) ning CYP3A4 tugeva indutseerija rifampitsiini mitmekordse koosmanustamise tulemuseks oli linagliptiini püsikontsentratsiooni AUC (*area under curve*, kõveraallane pindala) ja  $C_{max}$ -i vähenemine vastavalt 39,6% ja 43,8% võrra ning umbes 30% vähenenud DPP-4 inhibeerimine minimaalsete kontsentratsioonide korral. Seega ei pruugi linagliptiin kombinatsioonis P-gp tugevate indutseerijatega täielikku efektiivsust saavutada, eriti kui P-gp indutseerijaid manustatakse pikaajaliselt. Manustamist koos P-glükoproteiini ja CYP3A4 teiste tugevate indutseerijatega – nagu karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin – ei ole uuritud.

*Ritonaviir:* linagliptiini 5 mg suukaudse ühekordse annuse ja P-glükoproteiini ning CYP3A4 tugeva inhibiitori ritonaviiri korduvate 200 mg suukaudsete annuste samaaegsel manustamisel suurenes linagliptiini AUC ligikaudu kaks korda ja  $C_{max}$  ligikaudu kolm korda. Seondumata kontsentratsioonid, mis on linagliptiini terapeutilise annuse korral tavaliselt alla 1%, suurenesid pärast ritonaviiriga koosmanustamist 4...5 korda. Modelleerides linagliptiini püsikontsentratsioone plasmas koos ritonaviiriga ja ilma selleta ilmnes, et ekspositsiooni suurenemisega ei kaasne kumulatsiooni suurenemist. Neid muutusi linagliptiini farmakokineetikas ei peetud kliiniliselt olulisteks. Seega ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid ka teiste P-glükoproteiini/CYP3A4 inhibiitoritega.

*Metformiin:* metformiini 850 mg annuse kolm korda ööpäevas ja linagliptiini 10 mg annuse üks kord ööpäevas mitmekordne koosmanustamine ei muutnud tervetel vabatahtlikel kliiniliselt olulisel määral linagliptiini farmakokineetikat.

*Sulfonüüluurea preparaadid:* glibenklamiidi (gliburiidi) ühekordse annuse 1,75 mg samaaegne manustamine ei muutnud 5 mg linagliptiini farmakokineetikat püsikontsentratsiooni tingimustes.

#### Linagliptiini toimed teistele ravimpreparaatidele

Allpool kirjeldatud kliinilistes uuringutes ei avaldanud linagliptiin kliiniliselt olulist toimet metformiini, gliburiidi, simvastatiini, varfariini, digoksiini ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale, tõendades *in vivo* väikest tõenäosust ravimite koostoimete tekkimiseks CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glükoproteiini ja orgaaniliste kationide transportija (OCT, *organic cationic transporter*) substraatidega.

*Metformiin:* linagliptiini annuse 10 mg ööpäevas korduv manustamine koos OCT substraadi metformiini 850 mg annusega ei avaldanud tervetel vabatahtlikel olulist toimet metformiini farmakokineetikale. Seega ei ole linagliptiin OCT vahendatud transpordi inhibiitor.

*Sulfonüüluurea preparaadid:* linagliptiini suukaudsete annuste 5 mg ööpäevas korduva manustamise koos glibenklamiidi (gliburiidi) ühekordse suukaudse annusega 1,75 mg kaasnes nii glibenklamiidi AUC kui ka  $C_{max}$ -i kliiniliselt mitteoluline 14% vähenemine. Kuna glibenklamiid metaboliseerub eeskätt CYP2C9 vahendusel, toetavad need andmed ka järeldust, et linagliptiin ei ole CYP2C9 inhibiitor. Kliinilise tähtsusega koostoimeid ei ole oodata ka teiste sulfonüüluurea preparaatidega (nt glipisiid, tolbutamiid ja glimepiriid), mis – samuti nagu glibenklamiid – erituvad eeskätt CYP2C9 vahendusel.

*Digoksiin:* linagliptiini annuse 5 mg ööpäevas korduv manustamine koos digoksiini korduvate 0,25 mg annustega ei avaldanud tervetel vabatahtlikel toimet digoksiini farmakokineetikale. Seega ei ole linagliptiin P-glükoproteiini vahendatud transpordi inhibiitor *in vivo*.

*Varfariin:* linagliptiini korduvad annused 5 mg ööpäevas ei muutnud ühekordse annusena manustatud S(-) või R(+) varfariini (CYP2C9 substraat) farmakokineetikat.

*Simvastatiin:* linagliptiini korduvad ööpäevased annused avaldasid tervetel vabatahtlikel minimaalset toimet tundliku CYP3A4 substraadi simvastatiini farmakokineetikale püsikontsentratsiooni tingimustes. Pärast linagliptiini supraterapeutilise 10 mg annuse manustamist samaaegselt simvastatiini annusega 40 mg ööpäevas 6 päeva vältel suurenes plasmas simvastatiini AUC 34% võrra ja  $C_{max}$  10% võrra.

*Suukaudsed kontratseptiivid:* 5 mg linagliptiini samaaegne manustamine ei muutnud levonorgestreeli ega etüünlöstradioli farmakokineetikat püsikontsentratsiooni tingimustes.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Uuringuid linagliptiini kasutamise kohta rasedatel ei ole läbi viidud. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida linagliptiini kasutamist raseduse ajal.

### Imetamine

Olemasolevad farmakokineetika andmed loomadel on näidanud, et linagliptiin/metaboliidid erituvad piima. Riski rinnapiimatoidul imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mitte alustamine linagliptiiniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Linagliptiiniga ei ole läbi viidud uuringuid, mis kajastaksid selle toimet inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Linagliptiin ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Siiski tuleb patsiente hoiatada hüpoglükeemia riski eest, eriti kui ravimit kombineeritakse sulfonüüluurea ja/või insuliiniga.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Platseebokontrolliga uuringute koondanalüüsis oli platseebot saanud patsientidel üldine kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane 5 mg linagliptiini puhul nähtuga (63,4% *versus* 59,1%).

Ravi lõpetamine kõrvaltoimete tõttu oli sagedasem platseebot saanud patsientidel kui neil, keda raviti 5 mg linagliptiiniga (4,3% *versus* 3,4%).

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli hüpoglükeemia, mida täheldati kolme ravimi– linagliptiini, metformiini ja sulfonüüluurea – kombinatsiooni korral 14,8% patsientidest võrreldes 7,6%-ga platseebot saanud patsientidest.

Platseebokontrolliga uuringutes esines 4,9%-l linagliptiini saanud patsientidest kõrvaltoimena hüpoglükeemia. Neist juhtudest 4,0% olid kerged ja 0,9% mõõdukad ja 0,1% loeti raskeks. Pankreatiidist teatati sagedamini linagliptiini rühma randomiseeritud patsientidel (7 juhtu 6580 patsientaasta kohta *versus* 2 juhtu 4383 patsientaasta kohta platseeborühmas).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kuna foonravi avaldab mõju kõrvaltoimetele (nt hüpoglükeemia juhtudele), analüüsiti kõrvaltoimeid vastavatest ravirežiimidest lähtuvalt (monoteraapia, lisaks metformiinile, lisaks metformiini ja sulfonüüluurea ravimi kombinatsioonile ning lisaks insuliinile).

Platseebokontrolliga uuringud hõlmasid uuringuid, kus linagliptiini kasutati järgnevalt:

- lühiajalise monoteraapiana kestusega kuni 4 nädalat
- monoteraapiana kestusega  $\geq$  12 nädalat
- lisaks metformiinile
- lisaks metformiinile + sulfonüüluurea ravimile
- lisaks metformiinile ja empaglifloosinile
- lisaks insuliinile koos metformiiniga või ilma metformiinita

Organsüsteemi klassi ja MedDRA eelisterminite alusel klassifitseeritud kõrvaltoimed, mida täheldati patsientidel, kes said topeletpimedates uuringutes 5 mg linagliptiini monoteraapiana või lisaravina, on esitatud allpool toodud tabelis (vt tabel 1).

Kõrvaltoimed on loetletud absoluutse esinemissageduse alusel. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed, mida täheldati patsientidel, kes said linagliptiini 5 mg ööpäevas kas monoteraapiana või täiendava ravina kliinilises uuringus ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal.

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>	
Nasofarüngiit	aeg-ajalt
<b>Immuunsüsteemi häired</b>	
Ülitundlikkus (näiteks bronhide hüperreaktiivsus)	aeg-ajalt
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>	
Hüpoglükeemia <sup>1</sup>	väga sage
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	
Köha	aeg-ajalt
<b>Seedetrakti häired</b>	
Pankreatiit	harv <sup>#</sup>
Kõhukinnisus <sup>2</sup>	aeg-ajalt
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	
Angioödeem*	harv
Urtikaaria*	harv
Lööve*	aeg-ajalt
Põieendpempfigoid	harv <sup>#</sup>
<b>Uuringud</b>	
Amülaasi aktiivsuse suurenemine	aeg-ajalt
Lipaasi aktiivsuse suurenemine**	sage

\* Turuletulekujärgse kogemuse põhjal

\*\* Kliinilistes uuringutes täheldatud lipaasi aktiivsuse suurenemise ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) põhjal

# *Linagliptiini kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuringu (CARMELINA) põhjal, vt ka allpool*

<sup>1</sup> Metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsiooni kasutamisel täheldatud kõrvaltoime

<sup>2</sup> Insuliiniga kombineerimisel täheldatud kõrvaltoime

### Linagliptiini kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuring (CARMELINA)

Uuringus CARMELINA hinnati 2. tüüpi suhkurtõve ja suurenenud kardiovaskulaarse (KV) riskiga (mida tõendas kinnitatud makrovaskulaarse või renaalse haiguse anamnees) patsientidel linagliptiini kardiovaskulaarset ja renaalset ohutust võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1). Uuring hõlmas 3494 linagliptiiniga (5 mg) ravitud patsienti ja 3485 platseebot saanud patsienti. Mõlemad ravid lisati HbA<sub>1c</sub> ja KV riskitegurite piirkondlike sihtväärtuste kohasele standardravile. Linagliptiiniga ravitud patsientidel ja platseebot saanud patsientidel olid kõrvaltoimete ja raskete kõrvaltoimete üldised esinemissagedused sarnased. Selle uuringu ohutusandmed olid kooskõlas linagliptiini varasema teadaoleva ohutusprofiiliga.

Ravitud populatsioonis teatati rasketest hüpoglükeemia juhtudest (mille korral vajati abi) 3,0% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 3,1% platseebot saanud patsientidest. Enne uuring algust sulfonüüluureat kasutanud patsientidel esines rasket hüpoglükeemiat 2,0% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 1,7% platseebot saanud patsientidest. Enne uuringu algust insuliini kasutanud patsientidel esines rasket hüpoglükeemiat 4,4% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 4,9% platseebot saanud patsientidest.

Uuringu kogu jälgimisperiodil teatati kinnitatud ägedast pankreatiidist 0,3% linagliptiiniga ravitud

patsientidest ja 0,1% platseebot saanud patsientidest.

Uuringus CARMELINA teatati põiendpemfigoidist 0,2% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil.

### Lapsed

Üldiselt oli 2. tüüpi suhkurtõvega 10...17-aastastel lastel tehtud kliinilistes uuringutes linagliptiini ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

### Sümptomid

Tervete inimestega läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes taluti linagliptiini ühekordseid annuseid kuni 600 mg (vastab 120-kordsele soovituslikule annusele) üldiselt hästi. Üle 600 mg annustega puudub kogemus inimeste peal.

### Ravi

Üleannustamise korral on mõistlik rakendada tavalisi toetusmeetmeid, nt imendumata aine seedetraktist eemaldamist, kliinilise monitooringu tegemist ja vajadusel kliiniliste abinõude kasutuselevõttu.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, dipeptidüülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitorid, ATC-kood: A10BH05

### Toimemehhanism

Linagliptiin inhibeerib ensüümi DPP-4 (dipeptidüülpeptidaas 4, EC 3.4.14.5), mis on inkretiinhormoonide GLP-1 ja GIP (glükagoonitaoline peptiid-1 [*glucagon-like peptide-1*], glükoosõltuv insulintroopne polüpeptiid [*glucose-dependent insulintropic polypeptide*]) inaktiivatsioonis osalev ensüüm. Ensüüm DPP-4 lagundab need hormoonid kiiresti. Mõlemad inkretiinhormoonid on kaasatud glükoosi homeostaasi füsioloogilisse regulatsiooni. Inkretiinide sekretsioon toimub madalal põhitasemel kogu ööpäeva vältel ning tasemed tõusevad vahetult pärast sööki. GLP-1 ja GIP suurendavad insuliini biosünteesi ja eritumist pankrease  $\beta$ -rakkudest nii normaalse kui ka vere suurenenud glükoosisisalduse korral. Lisaks vähendab GLP-1 ka glükagooni sekretsiooni pankrease  $\alpha$ -rakkudest, mille tulemusel väheneb glükoosi väljutus maksast. Linagliptiin seondub pöörduvalt ja väga efektiivselt DPP-4-ga ning põhjustab seega inkretiinitaseme püsivat suurenemist ja toimekestuse pikenemist. Linagliptiin suurendab glükoosist sõltuval viisil insuliini sekretsiooni ja vähendab glükagooni sekretsiooni, mille tagajärjeks on glükoosi homeostaasi üldine paranemine. Linagliptiin seondub valikuliselt DPP-4-ga ja näitab > 10 000-kordset selektiivsust võrreldes DPP-8 või DPP-9 aktiivsusega *in vitro*.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks viidi läbi 8 III faasi randomiseeritud kontrolliga uuringut, millesse oli kaasatud 5239 patsienti 2. tüüpi suhkurtõvega, kellest 3319 said ravi linagliptiiniga. Nendesse uuringutesse kaasati 929 vähemalt 65-aastast patsienti, kes said linagliptiini. Uuringus sai linagliptiini ka 1238 kerge neerukahjustusega ja 143 mõõduka neerukahjustusega patsienti. Linagliptiini manustamisega üks kord ööpäevas kaasnes glükeemilise kontrolli oluline paranemine ilma kliiniliselt olulise kehakaalumuutuseta. Glükosüülitud hemoglobiini  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) sisalduse vähenemine oli erinevates alarühmades, sealhulgas soo, vanuse, neerukahjustuse ja kehamassi indeksi

(KMI) järgi jagatud gruppides, sarnane. Suuremat HbA<sub>1c</sub> väärtust uuringu alguses seostati HbA<sub>1c</sub> suurema vähenemisega. Koonduringutes täheldati olulist HbA<sub>1c</sub> vähenemise erinevust Aasia pärioluga patsientide (0,8%) ja europiidset päritolu patsientide (0,5 %) vahel.

*Linagliptiini monoterapia patsientidel, kellel metformiini ei saa kasutada*

Linagliptiini monoterapia efektiivsust ja ohutust hinnati 24-nädalase kestusega topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Patsientidel, kelle HbA<sub>1c</sub> väärtus oli enne uuringu algust ligikaudu 8%, kaasnes raviga linagliptiini annusega 5 mg üks kord ööpäevas oluline HbA<sub>1c</sub> sisalduse paranemine (-0,69% muutus võrreldes platseeboga). Linagliptiin parandas oluliselt ka plasma glükoosisisaldust tühja kõhu korral (FPG, *fasting plasma glucose*) ning 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosisisaldust (PPG, *post-prandial glucose*) võrreldes platseeboga. Linagliptiiniga ravi saanud patsientidel täheldati samasugust hüpoglükeemia esinemissagedust nagu platseebo puhul.

Linagliptiini monoterapia efektiivsust ja ohutust hinnati 18-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus ka patsientidel, kellele metformiiniga ravi ei sobi kas talumatuse tõttu või see on vastunäidustatud neerukahjustuse tõttu. Linagliptiiniga kaasnes oluline HbA<sub>1c</sub> väärtuse paranemine (-0,57% muutus platseeboga võrreldes) võrreldes HbA<sub>1c</sub> keskmise väärtusega 8,09% uuringu alguses. Linagliptiin parandas oluliselt ka plasma glükoosisisaldust tühja kõhu korral (FPG) võrreldes platseeboga. Linagliptiiniga ravi saanud patsientidel täheldati samasugust hüpoglükeemia esinemissagedust nagu platseebo puhul.

*Linagliptiin täiendava ravimina lisaks metformiiniga ravile*

Linagliptiini ja metformiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust hinnati 24-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Linagliptiiniga saavutati HbA<sub>1c</sub> oluline paranemine (-0,64% muutus platseeboga võrreldes) võrreldes HbA<sub>1c</sub> keskmise väärtusega 8% uuringu alguses. Linagliptiin parandas oluliselt ka plasma glükoosisisaldust tühja kõhu korral (FPG) ning 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosisisaldust (PPG) võrreldes platseeboga. Linagliptiiniga ravi saanud patsientidel täheldati samasugust hüpoglükeemia esinemissagedust nagu platseebo puhul.

*Linagliptiin täiendava ravimina lisaks metformiini ja sulfonüüluurea preparaadi kombineeritud ravile*  
Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrolliga uuring, milles hinnati linagliptiini 5 mg annuse efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga patsientidel, kellel ei saavutatud küllaldast ravitulemust metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsiooniga. Linagliptiini puhul esines oluline HbA<sub>1c</sub> näitaja paranemine (-0,62 % muutus platseeboga võrreldes) võrreldes HbA<sub>1c</sub> keskmise väärtusega 8,14% uuringu alguses. Samuti parandas linagliptiin platseeboga võrreldes plasma glükoosisisaldust tühja kõhu korral (FPG) ja 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosisisaldust (PPG).

*Linagliptiin täiendava ravimina lisaks ravile metformiini ja empaglifloosiini kombinatsiooniga*

Patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt ravile metformiini ja empaglifloosiiniga [10 mg (n = 247) või 25 mg (n = 217)], andis 24-nädalane täiendav ravi linagliptiini 5 mg annusega tulemuseks kohandatud HbA<sub>1c</sub> vähenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega vastavalt -0,53% [oluline erinevus võrreldes platseebo lisamisega -0,32% (95% CI -0,52; -0,13)] ja -0,58% (oluline erinevus võrreldes platseebo lisamisega -0,47% (95% CI -0,66; -0,28)). Platseeboga võrreldes saavutas statistiliselt oluliselt suurem osa patsientidest, kelle ravieelne HbA<sub>1c</sub> oli  $\geq 7,0\%$  ja keda raviti linagliptiini 5 mg annusega, HbA<sub>1c</sub> sihtväärtuse  $< 7,0\%$ .

*Linagliptiin täiendava ravimina lisaks ravile insuliiniga*

Ainult insuliinile või insuliini ja metformiini ja/või pioglitasoni kombinatsioonile 5 mg linagliptiini lisamise efektiivsust ja ohutust on hinnatud 24-nädalase kestusega topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Linagliptiiniga saadi HbA<sub>1c</sub> oluline paranemine (-0,65 % võrreldes platseeboga) võrreldes HbA<sub>1c</sub> keskmise väärtusega 8,3% uuringu alguses. Linagliptiin parandas platseeboga võrreldes oluliselt ka plasma glükoosisisaldust tühja kõhu korral (FPG) ning suurem osa patsientidest saavutas HbA<sub>1c</sub> sihtväärtuse  $< 7,0\%$ . See saavutati stabiilse insuliiniannusega (40,1 RÜ). Rühmade vahel ei esinenud olulisi kehakaalu erinevusi. Toimed lipiidide sisaldusele plasmas olid ebaolulised. Linagliptiiniga ravi saanud patsientidel täheldatud hüpoglükeemia esinemissagedus sarnanes platseebo puhul täheldatule (22,2% linagliptiini puhul; 21,2% platseebo puhul).

*Linagliptiini andmed 24 kuu kohta ravimi kasutamisel täiendava ravimina lisaks metformiinile*



### *võrreldes glimepiriidiga*

Uuringus, milles võrreldi 5 mg linagliptiini või glimepiriidi (keskmise annus 3 mg) lisamise efektiivsust ja ohutust patsientidel, kel esines ebapiisav glükeemiline kontroll metformiini monoteeraapia korral, täheldati keskmisi HbA<sub>1c</sub> sisalduse vähenemisi linagliptiini korral -0,16% (HbA<sub>1c</sub> keskmine sisaldus 7,69% uuringu alguses) ja glimepiriidi korral -0,36 % (HbA<sub>1c</sub> keskmine sisaldus 7,69% uuringu alguses), kusjuures keskmine ravi erinevus oli 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). Hüpoglükeemia esinemissagedus oli linagliptiini rühmas oluliselt väiksem (7,5%) kui glimepiriidi rühmas (36,1%). Linagliptiiniga ravitud patsientidel esines oluline keskmine kehakaalu langus võrreldes uuringu algusega, kusjuures glimepiriidi manustanud patsientidel esines oluline kehakaalu tõus (-1,39 vs. +1,29 kg).

### *Linagliptiin täiendava ravimina raske neerukahjustusega patsientidel, 12-nädalase platseebokontrolliga uuringu andmed (stabiilne foon) ja 40-nädalase platseebokontrolliga jätku-uuringu andmed (kohandatud foon)*

Linagliptiini efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga hinnati ka 2. tüüpi suhkurtõve ja raske neerukahjustusega patsientidel 12-nädalases topeltpimedas uuringus, mille kestel hoiti glükeemilised foonravid stabiilsetena. Enamik patsiente (80,5 %) said foonravina insuliini, kas monoteeraapiana või kombinatsioonis suukaudsete suhkurtõvevastaste ravimitega nagu sulfonüüluurea preparaat, gliiniid ja pioglitason. Lisaks viidi läbi 40-nädalane jätkuravi, mille vältel olid lubatud suhkurtõvevastaste foonravimite annuste kohandamised.

Linagliptiiniga kaasnes oluline HbA<sub>1c</sub> sisalduse paranemine (-0,59% muutus 12 nädala pärast võrreldes platseeboga) võrreldes HbA<sub>1c</sub> keskmise väärtusega 8,2% uuringu alguses. HbA<sub>1c</sub> väärtuses täheldati 52 nädala pärast -0,72%-list erinevust platseeboga võrreldes.

Rühmade vahel ei esinenud olulisi kehakaalu erinevusi. Linagliptiiniga ravitud patsientidel täheldati suuremat hüpoglükeemia esinemissagedust kui platseebot saanud patsientidel, mille võis omistada asümptomaatiliste hüpoglükeemia juhtude arvu sagenemisele linagliptiini korral. Raskete hüpoglükeemiajuhtude osas rühmadevahelised erinevused puudusid.

### *Linagliptiin lisaravina 2. tüüpi suhkurtõvega eakatel (vanus ≥ 70 aastat)*

Linagliptiini efektiivsust ja ohutust 2. tüüpi suhkurtõvega eakatel (vanus ≥ 70 aastat) hinnati 24-nädalase kestusega topeltpimedas uuringus. Foonravina said patsiendid metformiini ja/või sulfonüüluurea preparati ja/või insuliini. Diabeedi foonravimite annused hoiti esimese 12 nädala jooksul stabiilsetena ning pärast seda oli lubatud annuseid kohandada. Linagliptiiniga saavutati HbA<sub>1c</sub> oluline paranemine (-0,64 % muutus võrreldes platseeboga 24 nädala pärast) võrreldes HbA<sub>1c</sub> keskmise väärtusega 7,8% uuringu alguses. Linagliptiin parandas platseeboga võrreldes oluliselt ka plasma glükoosisisaldust tühja kõhu korral (FPG). Rühmade vahel ei esinenud olulisi kehakaalu erinevusi.

### *Linagliptiini kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuring (CARMELINA)*

CARMELINA oli randomiseeritud uuring, milles osales 6979 patsienti, kellel oli 2. tüüpi suhkurtõbi ja suurenenud KV risk, mida tõendas kinnitatud makrovaskulaarse või neeruhaiguse anamnees, ning keda raviti 5 mg linagliptiiniga (3494) või platseeboga (3485), mis lisati HbA<sub>1c</sub>, KV riskitegurite ja neeruhaiguse piirkondlike sihtväärtuste kohasele standardravile. Uuringupopulatsioon hõlmas 1211 (17,4%) patsienti vanuses ≥ 75 aastat ja 4348 (62,3%) neerukahjustusega patsienti. Ligikaudu 19% populatsioonist oli eGFR ≥ 45... < 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, 28% populatsioonist oli eGFR ≥ 30... < 45 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup> ja 15%-l oli eGFR < 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Uuringueelne keskmine HbA<sub>1c</sub> oli 8,0%.

Uuringu eesmärk oli näidata esmase kardiovaskulaarse tulemusnäitaja (kardiovaskulaarse surma või esmakordse, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti (MI) või mitteletaalse lõppega insuldi koondnäitaja [3P-MACE]) mittehalmemust. Renaalne koondtulemusnäitaja oli määratletud renaalse surma või püsiva lõppstaadiumis neeruhaiguse või eGFR-i püsiva vähenemisega 40% või rohkem.

Pärast 2,2-aastase mediaankestusega järelkontrolli ei suurendanud tavaravile lisatud linagliptiin oluliste kardiovaskulaarsete ega neerudega seotud tüsistuste riski. 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei täheldatud täiendava kinnitatud tulemusnäitaja, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riski

suurenemist võrreldes tavaraviga ilma linagliptiini (vt tabel 2).

Tabel 2. Kardiovaskulaarsed ja renaalsed tulemusnäitajad ravirühmade kaupa uuringus CARMELINA

	Linagliptiin 5 mg		Platseebo		Riskitiheduste suhe (95% CI)
	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemissagedus 1000 PA kohta*	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemissagedus 1000 PA kohta*	
Patsientide arv	3494		3485		
Esmane KV koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalse lõppega MI, mitteletaalse lõppega insult)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Teisene renaalne koondtulemusnäitaja (renaalne surm, lõppstaadiumis neeruhaigus, eGFR-i püsiv 40% vähenemine)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Üldsuremus	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV surm	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

\* PA = patsientaasta

\*\* Mittehalvemuse analüüs, mis näitab, et riskitiheduste suhte ülemine usalduspiir 95% CI on alla 1,3

Albuminuuria progresseerumise analüüside puhul (muutus normoalbuminuurias mikro- või makroalbuminuurias või mikroalbuminuurias makroalbuminuurias) oli linagliptiini hinnanguline riskitiheduste suhe võrreldes platseeboga 0,86 (95% CI 0,78; 0,95).

#### Linagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse uuring (CAROLINA)

Uuring CAROLINA oli randomiseeritud uuring 6033 varajase 2. tüüpi suhkurtõve ja suurenenud KV riski või teadaolevate tüsistustega patsiendil, keda raviti kas 5 mg linagliptiini (3023) või 1...4 mg glimepiriidiga (3010), mis lisati HbA<sub>1c</sub> ja KV riskitegurite piirkondlike sihtväärtuste kohasele standardravile (sh foonravi metformiiniga 83% patsientidest). Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 64 aastat ja see hõlmas 2030 (34%) patsienti vanuses ≥ 70 aastat. Uuringupopulatsioon hõlmas 2089 (35%) kardiovaskulaarse haigusega patsienti ja 1130 (19%) neerukahjustusega patsienti, kellel oli uuringu alguses eGFR < 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>. Keskmine HbA<sub>1c</sub> oli uuringu alguses 7,15%.

Uuringu eesmärk oli näidata esmase kardiovaskulaarse tulemusnäitaja (kardiovaskulaarse surma või esmakordse, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti (MI) või mitteletaalse lõppega insuldi koondnäitaja [3P-MACE]) mittehalvemust.

Pärast 6,25-aastase mediaankestusega järelkontrolli ei suurendanud linagliptiin oluliste kardiovaskulaarsete tüsistuste riski (vt tabel 3) võrreldes glimepiriidiga. Tulemused olid nii metformiini foonravi saanud kui ka mittesaanud patsientidel sarnased.

Tabel 3. Olulised kardiovaskulaarsed tüsistused ja suremus rahvirühmade kaupa uuringus CAROLINA

	Linagliptiin 5 g		Glimepiriid (1...4 mg)		Riskitiheduste suhe
	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemis-sagedus 1000 PA* kohta	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemis-sagedus 1000 PA* kohta	(95 % CI)
Patsientide arv	3023		3010		
Esmane KV koond-tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalse lõppega MI, mitte-letaalse lõppega insult)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Üldsuremus	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78;1,06)
KV surm	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PA = patsientaasta

\*\* Mittehalvemuse analüüs, mis näitab, et riskitiheduste suhte ülemine usalduspiir 95 % CI on alla 1,3

Kogu raviperioodi ajal (ravi mediaankestus 5,9 aastat) oli mõõduka või raske hüpoglükeemiaga patsientide osakaal linagliptiiniga ravitud patsientide hulgas 6,5% *versus* 30,9% glimepiriidiga ravitud patsientide hulgas, rasket hüpoglükeemiat esines 0,3% linagliptiiniga ravitud patsientidest *versus* 2,2% glimepiriidiga ravitud patsientidest.

### Lapsed

Empaglifloosiini 10 mg annuse (annuse võimaliku suurendamisega 25 mg-ni) või linagliptiini 5 mg annuse üks kord ööpäevas manustamise kliinilist efektiivsust ja ohutust uuriti 26 nädala jooksul 2. tüüpi suhkurtõvega 10...17-aastastel lastel ja noorukitel topeltpimedas, randomiseeritud, platseebkontrolliga, paralleelrühmadega uuringus (DINAMO); topeltpime aktiivse ravi ohutuse jätkuperiood kestis kuni 52 nädalat.

Enne ravi alustamist oli keskmine HbA1c 8,03%. Ravi linagliptiini 5 mg annusega ei toonud kaasa HbA1c olulist paranemist. HbA1c kohandatud keskmise muutuse hindamisel pärast 26 nädalat oli ravierinevus linagliptiini ja platseebo võrdluses -0,34% (95% CI -0,99; 0,30; p = 0,2935). HbA1c kohandatud keskmine muutus võrreldes ravi algusega oli linagliptiiniga ravitud patsientidel 0,33% ja platseebot saanud patsientidel 0,68% (vt lõik 4.2).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Linagliptiini farmakokineetikat on ulatuslikult iseloomustatud nii tervetel inimestel kui ka 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast 5 mg annuse suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele või patsientidele imendus linagliptiin kiiresti, kusjuures maksimaalne kontsentratsioon plasmas ( $T_{max}$ -i mediaan) saabus 1,5 tundi annustamisjärgselt.

Linagliptiini kontsentratsioonid plasmas vähenevad kolmefaasiliselt, omades pikka poolväärtusaega (linagliptiini lõplik poolväärtusaeg üle 100 tunni), mis on peamiselt tingitud linagliptiini küllastuvast, kindlast seondumisest DPP-4-ga ning ei soodusta ravimpreparaadi kumuleerumist. Linagliptiini kumuleerumiseks efektiivne poolväärtusaeg on ligikaudu 12 tundi, nagu on kindlaks tehtud pärast linagliptiini korduvate 5 mg annuste suukaudset manustamist. Pärast linagliptiini 5 mg annuse manustamist üks kord ööpäevas saabub püsikontsentratsioon plasmas pärast kolmandat annust. Linagliptiini AUC plasmas suurenes võrreldes esimese annusega ligikaudu 33% pärast 5 mg annuse manustamist püsikontsentratsiooni tingimustes. Linagliptiini AUC intraindividuaalsed ja interindividuaalsed variatsioonikoefitsiendid olid väikesed (vastavalt 12,6% ja 28,5%). Vastavalt

linagliptiini kontsentratsioonist sõltuvale seandumisele DPP-4-ga on farmakokineetika mittelineaarne (koguekspositsiooni põhjal). Küll aga suurenes linagliptiini kogu AUC plasmas vähem kui annusega proportsionaalselt, samas kui seandumata osa AUC suureneb umbes annusega proportsionaalselt. Linagliptiini farmakokineetika tervetel uuritavatel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel oli üldiselt sarnane.

### Imendumine

Linagliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 30%. Linagliptiini manustamisel koos rasvarikka toiduga pikenes  $C_{\max}$ -i saavutamise aeg 2 tunni võrra ning  $C_{\max}$  vähenes 15% võrra, kuid mingit mõju  $AUC_{0-72h}$ -le ei täheldatud. Seoses  $C_{\max}$ -i ja  $T_{\max}$ -i muutustega ei ole oodata mingit kliiniliselt olulist toimet, mistõttu linagliptiini võib manustada söögiajast olenemata.

### Jaotumine

Koeseonduvuse tulemusena on pärast linagliptiini 5 mg intravenooset ühekordset annust tervetel uuritavatel keskmine näiline jaotusruumala püsikontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 1110 liitrit, mis näitab, et linagliptiin jaotub ulatuslikult kudedesse. Linagliptiini seonduvus plasmavalkudega sõltub kontsentratsioonist, vähenedes 1 nmol/l korral umbes 99%-lt kuni 75...89%-ni  $\geq 30$  nmol/l korral, mis kajastab DPP-4-ga seandumise küllastumist linagliptiini kontsentratsioonide suurenedes. Suurte kontsentratsioonide puhul, kui DPP-4 on täielikult küllastunud, seondus 70...80% linagliptiinist muude plasmavalkude kui DPP-4-ga – järelikult 20...30 % ei seondunud plasmas.

### Biotransformatsioon

Pärast  $^{14}C$ -märgistusega 10 mg linagliptiini suukaudset manustamist eritus ligikaudu 5% radioaktiivsusest uriiniga. Metabolism mängib linagliptiini eritumisel teisejärgulist rolli. Avastati üks peamine metaboliit, mille suhteline ekspositsioon on püsikontsentratsiooni tingimustes 13,3% linagliptiini vastavast näitajast ja mis osutus farmakoloogiliselt inaktiivseks ning seega ei toeta linagliptiini DPP-4 inhibeerivat toimet plasmas.

### Eritumine

Pärast [ $^{14}C$ ] linagliptiini annuse suukaudset manustamist tervetele uuritavatele eritus ligikaudu 85% manustatud radioaktiivsusest väljaheitega (80%) või uriiniga (5%) 4 päeva jooksul pärast manustamist. Renaalne kliirens oli püsikontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 70 ml/min.

### Patsientide erirühmad

#### *Neerukahjustus*

Erinevate raskusastmetega kroonilise neerupuudulikkusega patsientide ja normaalse tervisega kontrollisikute võrdlemiseks viidi läbi korduvannuste avatud uuring, hindamaks linagliptiini (5 mg annuse) farmakokineetikat. Uuringusse olid kaasatud patsiendid, kel esines neerupuudulikkus, mis oli kreatiniini kliirensi alusel klassifitseeritud kergeks (50...< 80 ml/min), mõõdukaks (30...< 50 ml/min) ja raskeks (< 30 ml/min), ning ka hemodialüüsravi saavad, lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid. Lisaks võrreldi II tüüpi suhkurtõve (*type 2 diabetes mellitus*, T2DM) ja raske neerukahjustusega (< 30 ml/min) patsiente normaalse neerufunktsiooniga T2DM-iga patsientidega. Kreatiniini kliirensit mõõdeti ööpäevase uriini kreatiniini kliirensi mõõtmistega või hinnati seerumi kreatiniinist Cockcrofti-Gaulti valemi alusel:  $CrCl = (140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 72 \times \text{seerumi kreatiniin} [\times 0,85 \text{ naistel}]$ , kus vanus on aastates, kehakaal kg-des ja seerumi kreatiniinisaldus mg/dl. Püsikontsentratsiooni tingimustes oli kerge neerukahjustusega patsientidel linagliptiini ekspositsioon võrreldav tervetel uuritavatel täheldatuga. Mõõduka neerukahjustuse korral täheldati ekspositsiooni mõõdukat, umbes 1,7-kordset tõusu võrreldes kontrollrühmaga. Raske neerukahjustusega T2DM-ga patsientidel oli ekspositsioon suurenenud umbes 1,4 korda, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga T2DM-iga patsientidega. Linagliptiini AUC prognoosid püsikontsentratsiooni tingimustes lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel näitasid mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel täheldatuga võrreldavat ekspositsiooni. Lisaks ei eritu linagliptiin arvatavasti terapeutiliselt olulisel määral hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi abil. Seega ei ole linagliptiini annust vaja kohandada neerupuudulikkuse ühegi raskusastmega patsientidel.

#### *Maksakahjustus*

Kerge, mõõduka ja raske maksapuudulikkusega (vastavalt Childi-Pugh' klassifikatsioonile) ilma

suhkurtõveta patsientidel oli linagliptiini keskmine AUC ja  $C_{max}$  pärast linagliptiini korduvate 5 mg annuste manustamist sarnane tervetel sobivatel kontrollisikutel täheldatuga. Kerge, mõõduka või raske maksakahjustusega suhkurtõvega patsientidel ei ole linagliptiini annuse kohandamine vajalik.

#### *Kehamassi indeks (KMI)*

Annust ei ole vaja KMI alusel kohandada. I faasi ja II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei mõjutanud KMI linagliptiini farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Enne müügiloo saamist läbiviidud kliinilised uuringud on teostatud kehamassi indeksitega  $\leq 40 \text{ kg/m}^2$ .

#### *Sugu*

Annust ei ole vaja soopõhiselt kohandada. I ja II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetika analüüside alusel ei avaldanud sugu linagliptiini farmakokineetikale kliiniliselt olulist toimet.

#### *Eakad*

Kuni 80-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, kuna I ja II faasi kliiniliste uuringute populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmetel ei avaldanud vanus linagliptiini farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju. Eakatel patsientidel (65...80, vanim patsient oli 78-aastane) olid nooremate inimestega võrreldavad linagliptiini kontsentratsioonid plasmas.

#### *Lapsed*

Laste II faasi uuringus uuriti 1 mg ja 5 mg linagliptiini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat 2. tüüpi diabeediga  $\geq 10$ ...< 18-aastastel lastel ja noorukitel. Täheldatud farmakokineetilised ja farmakodünaamilised vastused olid samasugused nagu täiskasvanud patsientidel. DPP-4 inhibeerimisel minimaalse kontsentratsiooni tingimustest toimis linagliptiin 5 mg annus paremini kui 1 mg annus (72% vs. 32%,  $p = 0,0050$ ) ning tagas  $HbA_{1c}$  arvuliselt suurema kohandatud keskmise vähenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (-0,63% vs. -0,48%, statistiliselt ebaoluline). Tulenevalt andmekogumi piiratud iseloomust tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Laste III faasi uuringus uuriti 5 mg linagliptiini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat ( $HbA_{1c}$  muutus võrreldes uuringu algusega) 2. tüüpi diabeediga 10...17-aastastel lastel ja noorukitel. Täheldatud ekspositsiooni ja ravivastuse suhe oli lastel ja täiskasvanud patsientidel üldiselt võrreldav, kuid lastel oli ravimi toime siiski hinnanguliselt väiksem. Linagliptiini suukaudsel manustamisel saavutatud ekspositsioon jäi täiskasvanutel täheldatud vahemikku. Poolteist tundi pärast manustamist täheldatud minimaalsete kontsentratsioonide geomeetriline keskmine ja kontsentratsioonide geomeetriline keskmine (kontsentratsioon ligikaudu  $t_{max}$ -i ajal) püsikontsentratsiooni tingimustes olid vastavalt 4,30 nmol/l ja 12,6 nmol/l. Täiskasvanud patsientidel olid vastavad kontsentratsioonid plasmas 6,04 nmol/l ja 15,1 nmol/l.

#### *Rass*

Annust ei ole vaja rassipõhiselt kohandada. Euroopiidse, Ladina-Ameerika, Aafrika ja Aasia päritoluga patsientide olemasolevate farmakokineetiliste andmete koondanalüüsi põhjal ei omanud rass selget toimet linagliptiini kontsentratsioonidele plasmas. Lisaks osutusid linagliptiini farmakokineetilised tunnused Jaapani ja Hiina päritolu ning europiidsete tervete vabatahtlikega läbiviidud selleks ette nähtud I faasi uuringutes sarnasteks.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Linagliptiini korduvate annuste korral, mille manustamisel tekkinud ekspositsioon ületas rohkem kui 300-kordselt inimestel täheldatud ekspositsiooni, olid hiirtel ja rottidel toksilisuse peamiseks sihtorganiteks maks, neerud ja seedetrakt.

Rottidel täheldati toimeid reproduktiivse süsteemi organitele, kilpnäärmele ja lümfisüsteemi organitele ekspositsiooni juures, mis ületas rohkem kui 1500-kordselt inimestel täheldatud ekspositsiooni. Koortel täheldati keskmiste annuste puhul tugevaid pseudoallergilisi reaktsioone, mis põhjustasid sekundaarselt kardiovaskulaarseid muutusi, mida peeti koeraspetsiifiliseks. Ekspositsiooni juures, mis ületas rohkem kui 450-kordselt inimestel täheldatud ekspositsiooni, olid Jaava makaakidel toksilisuse sihtmärkideks maks, neerud, magu, reproduktiivse süsteemi organid, harknääre, põrn ja lümfisõlmed.

Ekspositsiooni juures, mis ületas rohkem kui 100-kordselt inimestel täheldatud ekspositsiooni, oli neil ahvidel peamiseks leiuks mao ärritus.

Linagliptiin ja selle peamine metaboliit ei näidanud genotoksilist potentsiaali.

Rottidel ja hiirtel tehtud 2-aastane suukaudse annuse kartsinogeensuse uuring ei andnud tõendeid kartsinogeensuse kohta rottidel ega isashiirtel. Pahaloomuliste lümfoomide oluliselt suuremat esinemissagedust ainult emashiirtel kõige suuremate annuste (> 200 korda suurem ekspositsioon kui inimestel) korral ei peeta inimese puhul oluliseks (seletus: mitte raviga seotud, vaid ülimalt muutlikust tausttegurite esinemissagedusest tingitud). Neil uuringuil põhinevalt ei ole inimestel kartsinogeensuse ohtu.

Fertiilsuse, loote varajase arengu ja teratogeensuse puhul oli rottidel täheldatava kahjuliku toimeta annusega (*no observed adverse effect level*, NOAEL) oli rottidel saavutatud ekspositsioon > 900 korda suurem kui ekspositsioon inimestel. Rottidel tuvastati ema-, embrüo- ja järglastoksilisuse NOAEL-ina annus, millega saavutati 49 korda suurem ekspositsioon kui inimestel täheldatu. Küülikutel ei täheldatud mingeid teratogeenseid toimeid annustega, mille puhul oli ekspositsioon > 1000 korda suurem kui inimestel täheldatu. Küülikutel tuvastati embrüonaalse toksilisuse NOAEL-ina annus, millega saavutati 78 korda suurem ekspositsioon kui inimestel täheldatu, ning ematoksilisuse NOAEL oli annus, mille puhul saavutati 2,1 korda suurem ekspositsioon kui inimestel täheldatu. Seega peetakse ebatõenäoliseks, et linagliptiini terapeutilised ekspositsioonid kahjustavad inimestel reproduktiivset funktsiooni.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu

Mannitool

Preželatineeritud tärklis (mais)

Maisitärklis

Kopovidoon

Magneesiumstearaat

#### Tableti kate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Talk

Makrogool (6000)

Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Perforeeritud Al/Al üksikannuselised blistrid karpides, mis sisaldavad 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1; 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 ja 120 × 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24. august 2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Saksamaa

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Trajenta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
*linagliptinum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 5 mg linagliptiini.

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
14 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
30 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
56 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
84 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
90 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
98 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
100 × 1 õhukese polümeerikattega tablett  
120 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED****10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Trajenta 5 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTRID (PERFOREERITUD)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Trajenta 5 mg tabletid  
*linagliptinum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Boehringer Ingelheim

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Trajenta 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid linagliptiin (*linagliptinum*)

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Trajenta ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Trajenta võtmist
3. Kuidas Trajenta võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Trajenta säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Trajenta ja milleks seda kasutatakse

Trajenta sisaldab toimeainet on linagliptiin, mis kuulub suukaudseteks suhkurtõvevastasteks ravimiteks nimetatavate ravimite rühma. Suukaudseid suhkurtõvevastaseid ravimeid kasutatakse suure veresuhkrusisalduse raviks. Need aitavad organismil vähendada suhkrusisaldust teie veres.

Trajenta kasutatakse 2. tüüpi suhkurtõve raviks täiskasvanuil, kui haigus ei ole piisavalt hästi ohjatatav ühe suukaudse suhkurtõvevastase ravimi (metformiini või sulfonüüluurea preparaadi) või ainult dieedi ja füüsilise koormusega. Trajenta võib kasutada koos teiste suhkurtõvevastaste ravimitega nagu metformiin, sulfonüüluurea preparaadid (nt glimepiriid, glipisiid), empaglifloosin või insuliin.

Tähtis on järgida arstilt või meditsiiniõelt saadud nõuandeid toitumise ja füüsilise aktiivsuse kohta.

#### 2. Mida on vaja teada enne Trajenta võtmist

##### Trajenta ei tohi võtta

- kui olete linagliptiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Trajenta võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie organism ei tooda insuliini) või diabeetiline ketoatsidoos (suhkurtõve tüsistus suure veresuhkrusisalduse, kehakaalu kiire languse, iivelduse või oksendamise), sest Trajenta ei tohi nende seisundite raviks kasutada;
- kui te kasutate sulfonüüluurea rühma kuuluvat suhkurtõvevastast ravimit (nt glimepiriid, glipisiid), võib arst pidada Trajenta samaaegse kasutamise korral vajalikuks vähendada sulfonüüluurea annust, et vältida veresuhkrusisalduses liigset vähenemist;
- kui teil on esinenud allergilisi reaktsioone teistele ravimitele, mida kasutate vere suhkrusisalduse reguleerimiseks;
- kui teil on või on varem olnud kõhunäärmehaigus.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil on ägeda kõhunäärme põletiku sümptomid, nagu püsiv, tugev kõhuvalu.



Kui teil tekivad nahale villid, võib see olla põieendpempfigoidiks nimetatava haiguse näht. Arst võib paluda teil lõpetada Trajenta võtmine.

Diabeetilised nahakahjustused on suhkurtõve sagedased tüsistused. Soovitatav on järgida arsti või meditsiiniõe antud soovitusi naha ja jalgade hoolduseks.

### **Lapsed ja noorukid**

Trajenta ei ole alla 18-aastastele lastele ja noorukitele soovitatav. Lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat ei ole ravim efektiivne. Ei ole teada, kas see ravim on alla 10-aastastel lastel kasutamisel ohutu ja efektiivne.

### **Muud ravimid ja Trajenta**

Teatage oma arstile või apteekrile kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti peate oma arsti informeerima, kui te kasutate ravimeid, mis sisaldavad järgmisi toimeaineid:

- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütöiin. Neid võidakse kasutada krambihooegade või kroonilise valu raviks;
- rifampitsiin. See on antibiootikum, mida kasutatakse infektsioonide, nt tuberkuloosi raviks.

### **Rasedus ja imetamine**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas Trajenta on lootele kahjulik. Seetõttu on raseduse ajal soovitatav Trajenta kasutamist vältida.

Ei ole teada, kas Trajenta eritub rinnapiima. Teie arst peab otsustama, kas katkestada imetamine või katkestada / mitte alustada ravi Trajentaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Trajenta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Trajenta kasutamine kombinatsioonis sulfonüüluurea rühma ravimitega ja/või insuliiniga võib põhjustada liiga väikest vere suhkruisaldust (hüpoglükeemiat), mis võib mõjutada teie autojuhtimise, masinate käsitlemise või ebakindlal pinnal töötamise võimet. Siiski on soovitatav hüpoglükeemia tekkeriski vähendamiseks teostada sagedamini vere suhkruisalduse analüüse, eriti juhul, kui Trajentat kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea ja/või insuliiniga.

## **3. Kuidas Trajentat võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Trajenta soovitatav annus on üks 5 mg tablett üks kord ööpäevas.

Trajentat võib võtta koos toiduga või ilma selleta.

Arst võib Trajenta määrata koos teise suukaudse suhkurtõvevastase ravimiga. Pidage meeles, et peate kõiki ravimeid võtma nii, nagu arst on teile määranud, et saavutada parim tulemus oma tervise heaks.

### **Kui te võtate Trajentat rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate Trajentat rohkem, kui ette nähtud, võtke kiiresti ühendust arstiga.

### **Kui te unustate Trajentat võtta**

- Kui te unustate Trajenta annuse võtta, siis võtke see niipea, kui see teile meenub. Kui juba on kätte jõudmas järgmise annuse aeg, siis jätke vahelejäädud annus võtmata.

- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Ärge kunagi võtke kahte annust samal päeval.

### **Kui te lõpetate Trajenta võtmise**

Ärge lõpetage Trajenta võtmist ilma oma arstiga eelnevalt konsulteerimata. Kui lõpetate Trajenta võtmise võib teie veresuhkrusisaldus suureneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### Mõnede sümptomite korral on vaja kohe meditsiinilist abi

Te peate lõpetama Trajenta võtmise ning pöörduma otsekohe arsti poole, kui teil esinevad järgmised veresuhkrusisalduse vähenemise sümptomid: värisemine, higistamine, ärevus, hägune nägemine, huulte kihelus, kahvatus, meeleolu muutus või segasus (hüpoglükeemia). Hüpoglükeemia (esinemissagedus: väga sage, esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st) on kindlaks tehtud kõrvaltoime, mis esineb Trajenta koosmanustamisel metformiini ja sulfonüüluureaga.

Mõnel patsiendil on esinenud Trajenta võtmisel eraldi või kombinatsioonis teiste suhkurtõveravimitega allergilisi reaktsioone (ülitundlikkust, esinemissagedus aeg-ajalt, kuni 1 kasutajal 100-st), mis võivad olla tõsised, sealhulgas vilistav hingamine ja hingeldus/õhupuudus (bronhide hüperreaktiivsus; esinemissagedus teadmata, esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Mõnel patsiendil on esinenud löövet (esinemissagedus aeg-ajalt), nõgestõbe (urtikaariat, esinemissagedus harv, võib esineda kuni 1 kasutajal 1000-st) ning näo, huulte, keele ja kõri turset, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust (angioödeem; esinemissagedus harv). Kui teil esineb mistahes eelmainitud haigusnähe, siis lõpetage Trajenta võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib määrata teile ravimi allergilise reaktsiooni raviks ja teise ravimi suhkurtõve jaoks.

Mõnel patsiendil on esinenud kõhunäärmepõletikku (pankreatiit; esinemissagedus harv, võib esineda kuni 1 kasutajal 1000-st) Trajenta võtmisel eraldi või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega. LÕPETAGE Trajenta võtmine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui märkate mistahes alljärgnevaid tõsiseid kõrvaltoimeid.

- Tugev ja püsiv kõhuvalu (mao piirkonnas), mis võib kiirguda selga, kuid ka iiveldus ja oksendamine, sest need võivad olla kõhunäärmepõletiku (pankreatiidi) nähud.

Mõnel patsiendil on Trajenta võtmisel eraldi või kombinatsioonis teiste suhkurtõveravimitega esinenud järgmisi kõrvaltoimeid.

- Sage: lipaasi aktiivsuse suurenemine veres.
- Aeg-ajalt: nina või neelu põletik (nasofarüingiit), kõha, kõhukinnisus (kooskasutamisel insuliiniga), amülaasi aktiivsuse suurenemine veres.
- Harv: villide teke nahal (põieendpempfigoid).

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Trajentat säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage Trajenta, kui pakend on kahjustatud või rikutud.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Trajenta sisaldab

- Toimeaine on linagliptiin.  
Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg linagliptiini.
- Teised koostisosad on  
Tableti sisu: mannitool, preželatineeritud tärklis (mais), maisitärklis, kopovidoon, magneesiumstearaat.  
Tableti kate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), talk, makrogool (6000), punane raudoksiid (E172).

### Kuidas Trajenta välja näeb ja pakendi sisu

- Trajenta 5 mg tabletid on 8 mm diameetriga ümmargused helepunased õhukese polümeerikattega tabletid, mille ühel küljel on pimeetrükis „D5“ ja teisele küljele Boehringer Ingelheimi logo.
- Trajenta on saadaval perforeeritud alumiiniumist/alumiiniumist üksikannuselistes blistrites. Pakendi suurused on 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1; 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 ja 120 × 1 tablett.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

### Müügiloo hoidja

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Saksamaa

### Tootja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Saksamaa

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
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: +372 612 8000

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

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

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.