# I. MELLÉKLET

# ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Trajenta 5 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg linagliptint tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

8 mm-es átmérőjű kerek, világos piros filmbevonatos tabletta, az egyik oldalán „D5” mélynyomással, a másikon Boehringer Ingelheim logóval.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Trajenta 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javallott felnőtt betegek számára a glikémiás kontroll javítására, a diéta és a testmozgás kiegészítőjeként, az alábbi esetekben:
monoterápiában
- azoknál a betegeknél, akiknél a metformin-kezelés intolerancia miatt nem alkalmazható vagy a vesekárosodás miatt ellenjavallott.

kombinációban
- a diabetes kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel, például inzulinnal kombinálva, ha ezen gyógyszerek sem biztosítják a megfelelő glikémiás kontrollt (a különböző kombinációkra vonatkozó rendelkezésre álló adatokat lásd a 4.4, 4.5 és az 5.1 pontban).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás
A linagliptin dózisa naponta egyszer 5 mg. Ha a linagliptint metformin-terápiához adják, a metformin adagját változatlanul kell hagyni, és a linagliptint e gyógyszerrel egyidejűleg kell adni.
Ha a linagliptint szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, fontolóra kell venni alacsonyabb szulfanilurea, illetve inzulin dózisának alkalmazását a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont).

*Különleges betegcsoportok*
*Vesekárosodás*
Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a linagliptin dózisának módosítása nem szükséges.

*Májkárosodás*
A farmakokinetikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a dózis módosítása májkárosodás esetén nem szükséges, de nem áll rendelkezésre ilyen betegekkel szerzett klinikai tapasztalat.

*Idősek*
A dózis életkor alapján történő módosítása nem szükséges.

*Gyermekek és serdülők*
A hatásosságot a 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekek és serdülők esetében nem igazolták egy klinikai vizsgálatban (lásd 4.8, 5.1 és 5.2 pont). Ezért a gyermekek és serdülők

linagliptin-kezelése nem javasolt. A linagliptint 10 éves kor alatti gyermekeknél nem vizsgálták.

Az alkalmazás módja
A tabletta étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető, a nap bármely szakában. Ha egy adag kimarad, azt minél előbb be kell pótolni. Kétszeres dózist nem szabad egy nap bevenni.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általában
A linagliptin nem alkalmazható 1-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél vagy diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Hypoglykaemia
A linagliptin önmagában adva a placebóhoz hasonló gyakorisággal okozott hypoglykaemiát. Klinikai vizsgálatokban a linagliptint olyan gyógyszerekkel kombinációban alkalmazva, amelyek nem okoznak hypoglykaemiát (metformin), a hypoglykaemia linagliptin adása esetén észlelt gyakorisága hasonló volt a placebót kapó betegeknél észlelthez.

Ha a linagliptint szulfanilureához adták (egyidejű metformin-kezelés mellett), a hypoglykaemia incidenciája a placebo esetében észlelt fölé emelkedett (lásd 4.8 pont).

Ismert, hogy a szulfanilureák és az inzulin hypoglykaemiát okoznak. Ezért óvatosság szükséges, ha a linagliptint szulfanilureával és/vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák. Fontolóra kell venni a szulfanilurea vagy inzulin dózisának csökkentését (lásd 4.2 pont).

Akut pancreatitis
A DDP-4-gátlók alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. Akut hasnyálmirigy-gyulladást figyeltek meg a linagliptint szedő betegeknél. Egy a kardiovaszkuláris rendszert és a veseműködést vizsgáló biztonságossági vizsgálatban (CARMELINA), melynek medián megfigyelési ideje 2,2 év volt, a linagliptinnel kezelt betegek 0,3 %-ánál, a placebóval kezelt betegek 0,1 %-ánál jelentettek akut hasnyálmirigy-gyulladást. A betegeket tájékoztatni kell az akut pancreatitis jellemző tüneteiről. Amennyiben pancreatitis gyanúja merül fel, azonnal abba kell hagyni a Trajenta alkalmazását. Ha az akut pancreatitis beigazolódik, a Trajenta adását nem szabad újrakezdeni. Fokozott óvatosság szükséges, ha a betegek anamnézisében pancreatitis szerepel.

Bullosus pemphigoid
Bullosus pemphigoidot figyeltek meg a linagliptint szedő betegeknél. A CARMELINA vizsgálatban bullosus pemphigoidot jelentettek a linagliptinnel kezelt betegek 0,2 %-ánál, míg a placebót kapók közül egyetlen betegnél sem fordult elő. Amennyiben bullosus pemphigoid gyanúja merül fel, a Trajenta alkalmazását abba kell hagyni.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Az interakciók *in vitro* értékelése
A linagliptin a CYP3A4 izoenzim gyenge kompetitív és gyenge-mérsékelt hatásmechanizmus-alapú inhibitora, de más CYP-izoenzimeket nem blokkol. Nem indukálja a CYP-izoenzimeket.
A linagliptin a P-glikoprotein szubsztrátja, és csekély mértékben gátolja a P-glikoprotein által mediált digoxin-transzportot. Ezen eredmények és az *in vivo* kölcsönhatási vizsgálatok alapján a linagliptin valószínűleg nem lép kölcsönhatásba más P-gp-szubsztráttal.

Az interakciók *in vivo* értékelése

*Más gyógyszerek hatása a linagliptinre*

Az alább ismertetett klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a klinikailag jelentős interakció kockázata más gyógyszerekkel történő együttadása esetén alacsony.

*Rifampicin:* 5 mg linagliptin többszöri együttadása rifampicinnel, a P-glikoprotein és CYP3A4 potens induktorával, a linagliptin egyensúlyi állapotának AUC értékét 39,6 %-kal, $C_{max}$ értékét 43,8 %-kal csökkentette, és körülbelül 30 %-kal csökkent a DPP-4-gátlás a mélyponti koncentrációnál. Ezek alapján a linagliptin erős P-gp-induktorokkal való együttadása esetén várhatóan nem alakul ki a linagliptin teljes hatása, különösen, ha hosszabb időn keresztül adagolják együtt azokat. Más potens P-glikoprotein és CYP3A-induktorokkal, mint karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin, történő együttadását nem vizsgálták.

*Ritonavir:* a linagliptin egyszeri, 5 mg-os *per os* adása a potens P-glikoprotein- és CYP3A4-gátló ritonavir többszöri 200 mg-os *per os* adagjával körülbelül 2-szeresére növelte a linagliptin AUC-, és 3-szorosra a $C_{max}$-értékét. A nem kötött linagliptin-koncentráció, ami a terápiás dózis mellett általában 1 % alatt van, a ritonavirrel való együttadáskor 4-5-szörösére emelkedett. A ritonavirrel és anélkül adott linagliptin dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációinak a szimulációi azt mutatták, hogy az expozíció növekedése nem jár az akkumuláció növekedésével. A linagliptin farmakokinetikájának ezen változásait nem tartják klinikailag jelentősnek. Ezért nem várható klinikailag releváns interakció más P-glikoprotein-/CYP3A4-gátlókkal.

*Metformin:* naponta háromszor 850 mg metformin napi egyszeri 10 mg linagliptinnel történő, többszöri együttadásának egészséges önkénteseknél nem volt klinikailag releváns hatása a linagliptin farmakokinetikájára.

*Szulfanilureák:* 5 mg linagliptin dinamikus egyensúlyi farmakokinetikája nem változott meg egyszeri 1,75 mg-os glibenklamid (gliburid) dózisának együttadása esetén.

*A linagliptin más gyógyszerekre kifejtett hatása*

A klinikai vizsgálatokban, ahogy alább ismertetjük, a linagliptinnek nem volt klinikailag releváns hatása a metformin, gliburid, szimvasztatin, warfarin, digoxin vagy orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára, ami *in vivo* bizonyíték arra, hogy kicsi a valószínűsége a CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoprotein és organikus kationos transzporter (OCT) szubsztrátokkal való gyógyszerkölcsönhatásnak.

*Metformin:* napi 10 mg linagliptin és az OCT-szubsztrát metformin 850 mg-ja többszöri együttadásának nem volt klinikailag releváns hatása a metformin farmakokinetikájára egészséges önkénteseknél. Ebből következően a linagliptin nem gátolja az OCT-mediálta transzportot.

*Szulfanilureák:* Többszöri, orálisan adagolt 5 mg dózisú linagliptin és egyszeri orális 1,75 mg glibenklamid (gliburid) együttadása klinikailag nem jelentős mértékben, 14 %-kal csökkentette a glibenklamid AUC és $C_{max}$ értékeit. Mivel a glibenklamid elsősorban a CYP2C9 segítségével metabolizálódik, ezek az adatok alátámasztják azt a következtetést, hogy a linagliptin nem CYP2C9-inhibitor. Klinikailag jelentős interakció más szulfanilureákkal (pl. glipizid, tolbutamid és glimepirid), amelyeket a glibenklamidhoz hasonlóan elsősorban a CYP2C9 eliminál, sem várható.

*Digoxin:* többszöri, napi 5 mg dózisú linagliptin együttadása többszöri, 0,25 mg dózisú digoxinnal nem hatott a digoxin farmakokinetikájára egészséges önkénteseknél. Ezek alapján a linagliptin nem gátolja a P-glikoprotein által mediált transzportot *in vivo.*

*Warfarin:* többszöri dózis 5 mg linagliptin nem változtatta meg az egyszer adott S(-) vagy R(+) warfarin – a CYP2C9 szubsztrátja –farmakokinetikáját.

*Szimvasztatin:* több napi dózis linagliptinnek minimális hatása volt az érzékeny CYP3A4-szubsztrát szimvasztatin steady-state farmakokinetikai jellemzőire egészséges önkénteseknél. Hat napon át a szokásos adag kétszeresének megfelelő, 10 mg-os dózisban adott linagliptin és egyidejűleg adott

40 mg szimvasztatin esetén a szimvasztatin plazma AUC értéke 34 %-kal, és a plazma $C_{max}$ értéke 10 %-kal nőtt meg.

*Orális fogamzásgátlók:* 5 mg linagliptin együttadása nem változtatta meg a levonorgesztrel vagy etinilösztradiol steady-state farmakokinetikáját.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség
A linagliptin terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A linagliptin alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás
A rendelkezésre álló, állatokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakokinetikai adatok a linagliptin/a linagliptin metabolitjainak kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe. Az anyatejjel táplált csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. A linagliptin alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység
A humán fertilitásra kifejtett hatásokat nem vizsgálták a linagliptin esetében. Az állatkísérletek nem utalnak közvetlen vagy közvetett káros hatásra a termékenység vonatkozásában (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A linagliptin nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Mindazonáltal a betegek figyelmét fel kell hívni a hypoglykaemia kockázatára, különösen szulfanilureákkal és/vagy inzulinnal történő együttadás esetén.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása
A placebokontrollos vizsgálatok összesített elemzése során a placebóval kezelt betegeknél a mellékhatások incidenciája hasonló volt az 5 mg linagliptin esetében észlelthez (63,4 % vs. 59,1 %). A kezelés mellékhatások miatti leállítása gyakoribb volt a placebót kapó betegeknél az 5 mg linagliptinhez viszonyítva (4,3 % vs. 3,4 %).

A leggyakoribb mellékhatás a hypoglykaemia volt, amit a hármas kombináció, linagliptin + metformin + szulfanilurea esetén figyeltek meg 14,8 %-os gyakorisággal, szemben a placebo esetén észlelt 7,6 %-os gyakorisággal.

A placebokontrollos vizsgálatokban a linagliptint szedő betegek 4,9 %-a tapasztalt mellékhatásként hypoglykaemiát; ebből 4,0 % enyhe, 0,9 % közepesen súlyos, és 0,1 % súlyos mellékhatásnak bizonyult. Gyakrabban tapasztaltak pancreatitist a linagliptint kapó betegeknél (6580-ból 7 betegnél, szemben a placebó-ággal, ahol 4383 beteg közül 2-nél fordult elő).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása
A háttérkezelések mellékhatásokra (pl. hypoglykaemiára) kifejtett hatásai miatt a mellékhatásokat az alkalmazott kezelések szerint elemezték (monoterápia, kiegészítő kezelés metformin mellett, kiegészítő kezelés metformin + szulfanilurea, illetve kiegészítő kezelésként adott inzulin mellett).

A placebokontrollos vizsgálatok közé olyan vizsgálatok tartoztak, amelyekben a linagliptint a következők szerint adták:

- monoterápia rövid távon, legfeljebb 4 hétig,
- monoterápia legalább 12 hétig,

- kiegészítő kezelés metformin mellé,
- kiegészítő kezelés metformin + szulfanilurea mellé,
- kiegészítő kezelés metformin és empagliflozin mellé,
- kiegészítő kezelés inzulin mellé metforminnal vagy anélkül.

Az 5 mg linagliptint kettős vak vizsgálatokban monoterápiában, vagy kiegészítő kezelésként kapó betegeknél észlelt mellékhatásokat szervrendszerek és a MedDRA által javasolt kifejezések szerint osztályozva ismertetjük az alábbi táblázatban (lásd 1. táblázat).

A mellékhatások szervrendszerek és abszolút gyakoriság alapján kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbiak: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat. A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt mellékhatások napi 5 mg linagliptin-kezelést monoterápiában vagy kiegészítő kezelésként kapó betegeknél

| **Szervrendszeri kategória**<br>Mellékhatás | **Mellékhatás gyakorisága** |
|---|---|
| **Fertőző betegségek és parazitafertőzések** | |
| Nasopharyngitis | nem gyakori |
| **Immunrendszeri betegségek és tünetek** | |
| Túlérzékenység<br>(pl. bronchiális hiperreaktivitás) | nem gyakori |
| **Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek** | |
| Hypoglykaemia[1] | nagyon gyakori |
| **Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek** | |
| Köhögés | nem gyakori |
| **Emésztőrendszeri betegségek és tünetek** | |
| Pancreatitis | ritka[#] |
| Székrekedés[2] | nem gyakori |
| **A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei** | |
| Angiooedema* | ritka |
| Urticaria* | ritka |
| Bőrkiütés* | nem gyakori |
| Bullosus pemphigoid | ritka[#] |
| **Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei** | |
| Magas amilázszint a vérben | nem gyakori |
| Magas lipázszint a vérben** | gyakori |

* Posztmarketing tapasztalatok alapján

** A klinikai vizsgálatokban megfigyelt > 3 × ULN (a normál érték felső határának {upper limit of normal, ULN} 3-szorosát meghaladó) mértékű lipázszint-emelkedés alapján

[#] A linagliptin hatásának vizsgálata a kardiovaszkuláris rendszerre és a veseműködés biztonságosságára a CARMELINA vizsgálat alapján, lásd alább

[1] Metforminnal és szulfanilureával kombinációban megfigyelt mellékhatások

[2] Inzulin-kezelés kombinációja esetén megfigyelt mellékhatások

<u>A linagliptin kardiovaszkuláris rendszerre és veseműködésre gyakorolt hatásának biztonságossági vizsgálata (CARMELINA vizsgálat)</u>

A CARMELINA biztonságossági vizsgálat a linagliptin hatását értékeli a placebóval szemben a kardiovaszkuláris rendszerre és a veseműködésre vonatkozóan olyan 2-es típusú diabeteses és emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél, akiknek a kórtörténetében bizonyított makrovaszkuláris vagy vesebetegség szerepel (lásd 5.1 pont). A vizsgálatban 3494 beteget kezeltek linagliptinnel (5 mg) és 3485 beteget kezeltek placebóval. Mindkét kezelést a standard ellátás

részeként alkalmazták, amellyel a $HbA_{1c}$ és a kardiovaszkuláris kockázati tényezők regionális mértékeit vették célba. A linagliptint kapó betegeknél a nemkívánatos események és a súlyos mellékhatások összes előfordulása hasonló volt a placebót kapó betegeknél tapasztaltakhoz. Ezen vizsgálat biztonságossági adatai összhangban vannak a linagliptin korábbi, ismert biztonságossági profiljával.

A kezelt populációban, súlyos hypoglykaemiás eseményeket (orvosi segítséget igénylő) jelentettek a linagliptinnel kezelt betegek 3,0 %-ánál és a placebót kapók 3,1 %-ánál. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor szulfonilureát alkalmaztak, a súlyos hypoglykaemia 2,0 % volt a linagliptinnel kezelt betegeknél és 1,7 % a placebóval kezelt betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor inzulint alkalmaztak, a súlyos hypoglykaemia előfordulása 4,4 % volt a linagliptinnel kezelt betegeknél és 4,9 % a placebóval kezelt betegeknél.

A vizsgálat teljes megfigyelési időszakában a linagliptinnel kezelt betegek 0,3 %-ánál jelentettek akut hasnyálmirigy-gyulladást, míg ugyanez a placebóval kezelt betegeknél 0,1 % volt.

A CARMELINA vizsgálatban a linagliptinnel kezelt betegek 0,2 %-ánál jelentettek bullosus pemphigoidot, míg a placebóval kezelt csoportban nem fordult elő egyszer sem.

Gyermekek és serdülők
Összességében, a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekekkel és serdülőkkel végzett klinikai vizsgálatokban a linagliptin biztonságossági profilja hasonló volt a felnőtt populációnál megfigyeltekhez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése
A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### 4.9 Túladagolás

Tünetek
Az egészséges önkéntesekkel végzett, kontrollos klinikai vizsgálatokban 600 mg-os egyszeri dózisig (ami a javasolt dózis 120-szorosának felel meg) a linagliptint jól tolerálták. 600 mg feletti dózisokkal nincsenek humán tapasztalatok.

Kezelés
Túladagolás esetén javasolt a szupportív kezelések alkalmazása, azaz a fel nem szívódott szer eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás, és szükség esetén kórházi kezelés alkalmazható.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diabetes kezelésére használt gyógyszerek, dipeptidil-peptidáz-4 (DPP-4) inhibitorok, ATC kód: A10BH05

Hatásmechanizmus
A linagliptin a DPP-4 (dipeptidil-peptidáz-4, EC 3.4.14.5) enzim inhibitora, ez az enzim játszik szerepet a GLP-1 és GIP (glukagon-szerű peptid-1, glükóz-dependens inzulinotróp polipeptid) inkretin hormonok inaktivációjában. A DPP-4 enzim ezeket a hormonokat gyorsan lebontja. Mindkét inkretin hormon szerepet játszik a glükózhomeosztázis fiziológiás szabályozásában. Az inkretinek bazális szekréciója a nap folyamán alacsony és étkezés után szintjük azonnal emelkedik. A GLP-1 és GIP fokozzák az inzulin bioszintézisét és a hasnyálmirigy béta sejtjeiből történő szekrécióját normális és

emelkedett vércukorszint esetén is. A GLP-1 csökkenti továbbá a glukagon szekrécióját a pancreas alfa-sejtjeiből, ami a hepatikus glükóz-kibocsátás csökkenését eredményezi. A linagliptin nagyon hatékonyan, reverzibilis módon kötődik a DPP-4-hez, és ezzel tartósan emeli és megnyújtja az aktív inkretin-szinteket. A linagliptin glükóz-dependens módon növeli az inzulin-szekréciót és csökkenti a glukagon-szekréciót, ami a glükózhomeosztázis általános javulását eredményezi. A linagliptin szelektíven kötődik a DPP-4-hez és ez a szelektivitás > 10 000-szeres a DPP-8-cal vagy DPP-9-cel szembeni aktivitáshoz képest *in vitro*.

Klinikai hatásosság és biztonságosság
8 III-as fázisú, randomizált, kontrollos vizsgálatban 5239, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegnél, akik közül 3319-et kezeltek linagliptinnel, értékelték a hatásosságot és biztonságosságot. Ezekben a vizsgálatokban 929 65 éves, vagy annál idősebb beteg kapott linagliptint. A linagliptint kapó betegek közül 1238 betegnek volt enyhe, és 143-nak közepes fokú vesekárosodása. A naponta egyszeri linagliptin klinikailag szignifikáns mértékben javította a glikémiás kontrollt, miközben a testtömeg nem változott klinikailag releváns mértékben. A glikált hemoglobin $A_{1c}$ ($HbA_{1c}$) hasonló mértékű csökkenését észlelték a különböző alcsoportokban, így nem, kor, vesekárosodás és testtömegindex (BMI) szerint. Minél magasabb volt a kiindulási $HbA_{1c}$, annál nagyobb mértékben csökkent. Az összesített vizsgálati eredmények jelentős eltérést mutattak a $HbA_{1c}$ csökkenésében az ázsiai (0,8 %), ill. a fehér betegek (0,5 %) esetében.

*Linagliptin-monoterápia azoknál a betegeknél, akik nem kaphatnak metformint*
A linagliptin-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát egy kettős vak, placebokontrollos, 24 hetes időtartamú vizsgálatban elemezték. A napi egyszer 5 mg linagliptinnel végzett kezelés szignifikánsan javította a $HbA_{1c}$-értéket (-0,69 % változás a placebóhoz képest) a kiinduláskor körülbelül 8 %-os $HbA_{1c}$-vel rendelkező betegeknél. A linagliptin szignifikánsan javította az éhomi plazma glükóz-értéket (fasting plasma glucose, FPG) és a 2-órás posztprandiális glükóz-értéket (PPG) a placebóval összehasonlítva. A hypoglykaemia incidenciája a linagliptinnel kezelt betegek között a placebóhoz hasonló volt.

A linagliptin-monoterápia hatásosságát és biztonságosságát olyan betegeknél is értékelték egy 18 hetes kettős vak placebokontrollos vizsgálatban, akiknek a metformin-kezelés intolerancia miatt nem volt megfelelő vagy vesekárosodás következtében ellenjavallt volt. A linagliptin szignifikánsan javította a $HbA_{1c}$-értéket (-0,57 % változás a placebóval összehasonlítva) az átlagos kiindulási 8,09 %-os $HbA_{1c}$-értékről. A linagliptin szignifikánsan javította az éhomi plazma glükóz (FPG) szintet is a placebóhoz viszonyítva. A hypoglykaemia incidenciája a linagliptinnel kezelt betegek között a placebóhoz hasonló volt.

*Linagliptin kiegészítő kezelés metformin-terápia mellé*
A linagliptin hatásosságát és biztonságosságát metforminnal kombinációban egy kettős vak, placebokontrollos, 24 hetes vizsgálatban értékelték. A linagliptin szignifikánsan javította a $HbA_{1c}$-értéket (-0,64 % változás a placebóval összehasonlítva) az átlagos kiindulási 8 %-os $HbA_{1c}$-értékről. A linagliptin szignifikánsan javította az éhomi plazma glükóz-értéket (fasting plasma glucose, FPG) és a 2-órás posztprandiális glükóz-értéket (PPG) a placebóval összehasonlítva. A hypoglykaemia incidenciája a linagliptinnel kezelt betegek között a placebóhoz hasonló volt.

*Linagliptin kiegészítő kezelés metformin és szulfanilurea kombinációs kezelés mellé*
Egy 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatban értékelték az 5 mg linagliptin biztonságosságát és hatásosságát a placebóhoz képest olyan betegeknél, akiket metformin és szulfanilurea kombinációjával nem sikerült megfelelően kezelni. A linagliptin szignifikánsan javította a $HbA_{1c}$-értéket (-0,62 % változás a placebóhoz képest) az átlagos kiindulási 8,14 %-os $HbA_{1c}$-értékről. A linagliptin szignifikánsan javította az éhomi plazma glükóz (FPG) és a 2-órás posztprandiális glükóz (PPG) értékét a placebóval összehasonlítva.

*Linagliptin kiegészítő kezelés metformin és empagliflozin kombinációs kezelés mellé*
A metforminnnal és empagliflozinnal (10 mg (n = 247) vagy 25 mg (n = 217)) nem megfelelően beállított betegeknél a 24 hetes kezelés 5 mg linagliptin kiegészítő kezeléssel a kiindulási értékhez képest a korrigált átlagos $HbA_{1c}$-szint-csökkenését eredményezte sorrendben -0,53 %-kal (ami

szignifikáns különbség a hozzáadott placebóval szemben, ahol ez a csökkenés -0,32 % (95 %-os CI -0,52; -0,13), illetve -0,58 %-kal (ami szignifikáns különbség a hozzáadott placebóval szemben, ahol ez a csökkenés -0,47 % (95 % CI -0,66; -0,28) volt). A kiinduláskor $HbA_{1c} \geq 7,0$ % értékkel rendelkező, és 5 mg linagliptinnel kezelt betegek statisztikailag jelentősen nagyobb hányada érte el a < 7 %-os $HbA_{1c}$ célértéket, mint a placebocsoport betegei.

*Linagliptin kiegészítő kezelés inzulin-terápia mellé*
Az 5 mg linagliptin és inzulin hatásosságát és biztonságosságát önmagában vagy metforminnal és/vagy pioglitazonnal kombinációban alkalmazva egy 24 hetes időtartamú, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat eredményei alapján határozták meg. A linagliptin jelentősen javította a $HbA_{1c}$-értéket (-0,65 %-os változás a placebóhoz képest) az átlagos kiindulási 8,3 %-os $HbA_{1c}$-értékről. A linagliptin ugyancsak jelentősen javította az éhomi plazma glükóz (FPG) értékét, és a betegek nagyobb hányada érte el a 7,0 % alatti $HbA_{1c}$ célértéket, mint a placebo esetén. Mindez állandó inzulin adagok (40,1 NE) mellett alakult ki. A testtömeg nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. A plazmalipidekre gyakorolt hatás elhanyagolható mértékűnek bizonyult. A hypoglykaemia incidenciája a linagliptinnel kezelt betegek esetében hasonló volt a placebóval kezeltekéhez (22,2 %-os a linagliptin- és 21,2 %-os a placebocsoportban).

*A linagliptinre vonatkozó 24 hónapos adatok, metformin kiegészítéseként, a glimepiriddel összehasonlítva*
Egy vizsgálatban, melyben 5 mg linagliptin vagy glimepirid (átlag 3 mg) hozzáadásának hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták olyan betegeknél, ahol a metformin önmagában nem biztosított megfelelő glikémiás kontrollt, a linagliptin-csoportban a $HbA_{1c}$ átlagos csökkenése -0,16 % volt (az átlagos kiindulási $HbA_{1c}$ 7,69 %), a glimepirid-csoportban pedig -0,36 % (átlagos kiindulási $HbA_{1c}$ 7,69 %), az átlagos kezelési különbség így 0,20 % (97,5 %-os konfidencia intervallum: 0,09, 0,299). A hypoglykaemia incidenciája a linagliptin-csoportban (7,5 %) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a glimepirid-csoportban (36,1 %). A linagliptinnel kezelt betegek átlagos testtömege a kiinduláshoz képest szignifikánsan csökkent, míg a glimepiridet kapó betegek testtömege szignifikánsan nőtt (-1,39 vs. +1,29 kg).

*A linagliptin kiegészítő kezelésként súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek számára; a 12 hetes placebokontrollos adatok (stabil viszonyítási alap) és a vizsgálat 40 hetes placebokontrollos kiterjesztése (korrigálható viszonyítási alap)*
A linagliptin hatásosságát és biztonságosságát a placebóval szemben súlyos vesekárosodásban szenvedő 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél egy 12 hétig tartó kettős vak vizsgálatban értékelték, melynek során a vizsgálat kezdetekor alkalmazott antidiabetikus kezelésen nem változtattak. A legtöbb beteg (80,5 %) a vizsgálat során inzulint kapott monoterápiaként vagy más orális antidiabetikumokkal, például szulfanilureákkal, gliniddel vagy pioglitazonnal kombinálva. Ezután a 40 hétig tartó utánkövetéses időszakban megengedett volt az alap antidiabetikus kezelés dózismódosítása.

A linagliptin szignifikánsan javította a kezdeti átlag 8,2 %-os $HbA_{1c}$-értéket (12 hét után a placebóhoz képest -0,59 %). Ötvenkét hét után a placebóhoz képest a $HbA_{1c}$ esetében megfigyelt különbség -0,72 % volt.

A testtömeg nem különbözött szignifikánsan a csoportok között. A linagliptinnel kezelt betegeknél nagyobb gyakorisággal figyeltek meg hypoglykaemiát, mivel a tünetmentes hypoglykaemiás események gyakorisága nőtt. A súlyos hypoglykaemiás események tekintetében a csoportok között nem volt különbség.

*Linagliptin kiegészítő kezelés 2-es típusú diabetesben szenvedő idős (70 év feletti) betegeknél*
A linagliptin hatásosságát és biztonságosságát 2-es típusú diabetesben szenvedő, idős (70 évesnél idősebb) betegekre vonatkozóan egy 24 hetes időtartamú, kettős vak vizsgálat eredményei alapján határozták meg. A betegek metformint és/vagy szulfanilureát és/vagy inzulint kaptak háttérkezelésként. A háttérkezelésként adott antidiabetikumok dózisait állandó szinten kellett tartani az első 12 héten, és dózismódosításra csak annak letelte után kerülhetett sor. A liagliptin jelentősen javította a $HbA_{1c}$-értéket (-0,64 %-os változás a placebóhoz képest, 24 hét után) az átlagos kiindulási

7,8 % $HbA_{1c}$-értékről. A linagliptin ugyancsak jelentősen javította az éhomi plazma glükóz (FPG) értékét a placebóhoz viszonyítva. A testtömeg nem különbözött jelentősen a két csoportban.

*A linagliptin kardiovaszkuláris rendszerre és veseműködésre gyakorolt hatásának biztonságossági vizsgálata (CARMELINA vizsgálat)*
A CARMELINA olyan randomizált vizsgálat volt, amelyben 6979, 2-es típusú diabetesben szenvedő, a kórtörténetben szereplő makrovaszkuláris vagy vesebetegség miatt bizonyítottan emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú beteg vett részt, akiket 5 mg linagliptinnel (3494 fő) vagy placebóval (3485 fő) kezeltek a standard ellátás részeként a $HbA_{1c}$, a kardiovaszkuláris rendszer és a vesefunkciók kockázati tényezőinek regionális mértékeit megcélozva. A vizsgálati populáció 1211 résztvevője (17,4 %-a) 75 éves vagy idősebb és 4348 beteg (62,3 %) vesebetegségben szenved. A populáció körülbelül 19 %-ának volt 45 ml/perc/1,73 $m^2$ vagy nagyobb, de 60 ml/perc/1,73 $m^2$ értéknél kisebb az eGFR értéke, és a populáció 28 %-ának volt 30 ml/perc/1,73 $m^2$ vagy annál nagyobb eGFR értéke, és 45 ml/perc/1,73 $m^2$-nél kisebb értéke, és 15 %-ának volt 30 ml/perc/1,73 $m^2$-nél kisebb eGFR értéke. Az átlagos $HbA_{1c}$ a kiinduláskor 8,0 % volt.

A vizsgálat célja az volt, hogy igazolja az elsődleges kardiovaszkuláris végpont non-inferioritását, amely a kardiovaszkuláris halál vagy a nem halálos miokardiális infarktus (MI) vagy a nem halálos stroke (3P-MACE) első előfordulásának kompozit végpontja volt. A renális kompozit végpontot vese eredetű halálozásként vagy tartós végstádiumú vesebetegségként vagy 40 %-os vagy annál nagyobb mértékű eGFR-csökkenésként határozták meg.

A 2,2 éves medián utánkövetés után a linagliptin a szokásos ellátás mellett alkalmazva nem növelte a major kardiovaszkuláris események vagy a vesekimenetelű események kockázatát. A további végpontként definiált szívelégtelenség miatti kórházi felvétel rizikója nem növekedett azokhoz a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekhez viszonyítva, akik a szokásos ellátáshoz nem kaptak linagliptint (lásd 2. táblázat).

2. táblázat Kardiovaszkuláris és renális kimenenetelek a kezelési csoportok alapján a CARMELINA vizsgálatban

| | **Linagliptin 5 mg** | | **Placebo** | | **Kockázati arány** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Alanyok száma (%) | Előfordulás/ 1000 BÉ* | Alanyok száma (%) | Előfordulás/ 1000 BÉ* | (95 %-os CI) |
| Betegek száma | 3494 | | 3485 | | |
| Elsődleges kardiovaszkuláris kompozit (kardiovaszkuláris halál, nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, nem halálos kimenetelű stroke) | 434 (12,4) | 57,7 | 420 (12,1) | 56,3 | 1,02 (0,89; 1,17)** |
| Másodlagos renális kompozit (renális eredetű halálozás, ESRD azaz a végstádiumú veseelégtelenség, vagy az eGFR 40 %-os tartós csökkenése) | 327 (9,4) | 48,9 | 306 (8,8) | 46,6 | 1,04 (0,89; 1,22) |
| Összhalálozás | 367 (10,5) | 46,9 | 373 (10,7) | 48,0 | 0,98 (0,84; 1,13) |
| Kardiovaszkuláris eredetű halál | 255 (7,3) | 32,6 | 264 (7,6) | 34 | 0,96 (0,81; 1,14) |
| Szívelégtelenség miatti kórházi ellátás | 209 (6,0) | 27,7 | 226 (6,5) | 30,4 | 0,90 (0,74; 1,08) |

* BÉ = betegév

** A non-inferioritásra vonatkozó tesztelés annak igazolására, hogy a kockázati arány 95 %-os megbízhatósági tartományának felső határa kevesebb, mint 1,3.

Az albuminuria progressziójának elemzése során (változás a normoalbuminuriától a mikro- vagy makroalbuminuriára vagy a mikroalbuminuriáról makroalbuminuriára) a becsült kockázati arány 0,86 (95 %-os CI: 0,78; 0,95) a linagliptinnél a placebóval szemben.

*A linagliptin a kardiovaszkuláris rendszerre gyakorolt hatásának biztonságossági vizsgálata (CAROLINA vizsgálat)*

A CAROLINA olyan randomizált vizsgálat volt, amelyben 6033, 2-es típusú, korai diabetesben szenvedő és emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú vagy bizonyítottan szövődményekkel rendelkező beteg vett részt, akiket 5 mg linagliptinnel (3023 fő) vagy 1-4 mg glimepiriddel (3010 fő) kezeltek a standard ellátás mellett (ideértve a háttérkezelésként adott metformint a betegek 83 %-ánál), a kardiovaszkuláris rendszer kockázati tényezőinek és a $HbA_{1c}$ regionális standardoknak megfelelően a célérték elérése érdekében. A vizsgálati populáció átlagéletkora 64 év volt, és 2030 beteg (34 %) volt 70 éves vagy idősebb. A vizsgálati populációból 2089 beteg (35 %) élt kardiovaszkuláris betegséggel és 1130 beteg (19 %) élt vesekárosodással, amelyben az eGFR értéke a kiinduláskor kevesebb mint 60 ml/perc/1,73 $m^2$ volt. Az átlagos $HbA_{1c}$ a kiinduláskor 7,15 % volt.

A vizsgálat célja az volt, hogy igazolja az elsődleges kardiovaszkuláris végpont non-inferioritását, amely a kardiovaszkuláris halál vagy a nem halálos miokardiális infarktus (MI) vagy a nem halálos stroke (3P-MACE) első előfordulásának összetett végpontja volt.

A 6,25 éves medián utánkövetés után a linagliptin a glimepiridhez képest nem növelte a major kardiovaszkuláris események kockázatát (lásd 3. táblázat). Az eredmények konzisztensek voltak a metformint kapó és nem kapó betegeknél.

3. táblázat Major kardiovaszkuláris események (MACE) és mortalitás a kezelési csoportok alapján a CAROLINA vizsgálatban

| | **Linagliptin 5 mg** | | **Glimepirid (1-4 mg)** | | **Kockázati arány** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Alanyok száma (%) | Előfordulás/ 1000 BÉ* | Alanyok száma (%) | Előfordulás/ 1000 BÉ* | (95 %-os CI) |
| Betegek száma | 3023 | | 3010 | | |
| Elsődleges kardiovaszkuláris kompozit (kardiovaszkuláris halál, nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, nem halálos kimenetelű stroke) | 356 (11,8) | 20,7 | 362 (12,0) | 21,2 | 0,98 (0,84; 1,14)** |
| Összhalálozás | 308 (10,2) | 16,8 | 336 (11,2) | 18,4 | 0,91 (0,78; 1,06) |
| Kardiovaszkuláris eredetű halál | 169 (5,6) | 9,2 | 168 (5,6) | 9,2 | 1,00 (0,81; 1,24) |
| Szívelégtelenség miatti kórházi felvétel | 112 (3,7) | 6,4 | 92 (3,1) | 5,3 | 1,21 (0,92; 1,59) |

* BÉ = betegév

** A non-inferioritásra vonatkozó tesztelés annak igazolására, hogy a kockázati arány 95 %-os megbízhatósági tartományának felső határa kevesebb, mint 1,3.

A teljes kezelési időszakban (a kezelés medián időtartama 5,9 év volt) a mérsékelt vagy súlyos hypoglykaemiát tapasztaló betegek aránya 6,5 % volt a linagliptin-kezelés esetében és 30,9 % a glimepirid-kezelés esetében, súlyos hypoglykaemia a linagliptint kapó betegek 0,3 %-ánál, míg a glimepiridet kapó betegek 2,2 %-ánál jelentkezett.

*Gyermekek és serdülők*
A napi egyszer alkalmazott 10 mg empagliflozin, amelynek dózisát lehetőség volt 25 mg-ra emelni, vagy napi egyszer alkalmazott 5 mg linagliptin klinikai hatásosságát és biztonságosságát 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekek és serdülők körében vizsgálták egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálatban (DINAMO) 26 héten keresztül, egy legfeljebb 52 hetes, kettős vak, aktív kezeléses biztonságossági kiterjesztéses időszakkal.
A $HbA_{1c}$ átlaga 8,03 % volt a kiinduláskor. Az 5 mg linagliptin-kezelés nem okozott szignifikáns javulást a $HbA_{1c}$ értékében. A $HbA_{1c}$ korrigált átlagos változásának kezelési különbsége a linagliptin és placebo között 26 hét elteltével -0,34 % (95 %-os CI: -0,99, 0,30; p = 0,2935) volt. A $HbA_{1c}$ korrigált átlagos változása a kiinduláshoz képest 0,33 % volt a linagliptinnel kezelt betegeknél és 0,68 % a placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.2 pont).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A linagliptin farmakokinetikáját alaposan feltérképezték egészséges egyéneknél és 2-es típusú diabetesben szenvedőknél is. 5 mg-os dózis egészségeseknek és betegeknek történő *per os* adását követően a linagliptin gyorsan felszívódott, a plazma csúcskoncentráció (medián $t_{max}$) a beadást követően 1,5 órával alakult ki.

A linagliptin plazmakoncentrációja trifázisos módon csökken, a felezési idő hosszú (a linagliptin terminális felezési ideje több mint 100 óra), ez főként a linagliptin DPP-4-hez való telíthető, szoros kötődésével magyarázható, és nem járul hozzá a gyógyszer akkumulációjához. A linagliptin akkumulációjának effektív felezési ideje körülbelül 12 óra, ezt 5 mg linagliptin többszöri orális adásával határozták meg. Napi egyszer 5 mg linagliptin adását követően az egyensúlyi plazmakoncentráció a harmadik dózis után alakul ki. A linagliptin plazma AUC-értéke körülbelül

33 %-kal magasabb az 5 mg-os dózis adását követően egyensúlyi állapotban, mint az első dózis után. A linagliptin AUC-értékének egyénen belüli és egyének közötti variációs koefficiense nagyon kicsi (12,6 % illetve 28,5 %). A linagliptin DPP-4-hez való koncentrációfüggő kötődése miatt a linagliptin farmakokinetikája a teljes expozíció tekintetében nem lineáris; valójában a linagliptin teljes plazma AUC-értéke a dózissal arányosnál kisebb mértékben nő, míg a nem kötött AUC hozzávetőleg a dózissal arányosan növekszik. A linagliptin farmakokinetikája általában hasonló volt egészséges személyeknél és 2-es típusú diabetesben szenvedőknél.

Felszívódás
A linagliptin abszolút biohasznosulása körülbelül 30 %. Magas zsírtartalmú étel együttadása a linagliptinnel 2 órával megnyújtja a $C_{max}$ kialakulásához szükséges időt, és a $C_{max}$-ot 15 %-kal csökkenti, de az $AUC_{0-72h}$-ra kifejtett hatást nem figyeltek meg. Klinikailag releváns $C_{max}$ és $t_{max}$ változásra nem kell számítani, ezért a linagliptin bevehető étkezés közben és étkezéstől függetlenül is.

Eloszlás
A szöveti kötődés eredményeképpen az átlagos látszólagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban egy dózis intravénás 5 mg linagliptin adását követően egészséges egyéneknél körülbelül 1110 liter, ami arra utal, hogy a linagliptin nagymértékben megoszlik a szövetekben. A linagliptin plazmafehérje-kötődése koncentráció-függő, ami az 1 nmol/l-nél észlelt 99 %-ról ≥ 30 nmol/l esetén 75-89 %-ra csökken, ami arra utal, hogy a DPP-4 kötődés telíthető a linagliptin növekvő koncentrációi esetén. Magas koncentrációk esetén, ahol a DPP-4 teljesen telített, a linagliptin 70-80 %-a kötődik a DPP-4-en kívüli plazmafehérjékhez, így 20-30 % található szabadon a plazmában.

Biotranszformáció
10 mg [$^{14}$C] linagliptin *per os* adását követően a radioaktivitás körülbelül 5 %-a választódik ki a vizelettel. A metabolizmus alárendelt szerepet játszik a linagliptin eliminációjában. Egyensúlyi állapotban a linagliptin relatív expozíciójának 13,3 %-áért felelős fő metabolit farmakológiailag inaktívnak bizonyult, és így nem járul hozzá a linagliptin plazma DPP-4 inhibitoros aktivitásához.

Elimináció
*Per os* [$^{14}$C] linagliptin adását követően egészséges egyéneknek a beadott radioaktivitás körülbelül 85 %-a ürült a széklettel (80 %) vagy a vizelettel (5 %) az adagolást követő 4 napon belül. A renális clearance egyensúlyi állapotban körülbelül 70 ml/perc.

*Különleges betegcsoportok*

*Vesekárosodás*
Egy többszörös dózisú, nyílt vizsgálatot végeztek a linagliptin (5 mg-os dózis) farmakokinetikájának vizsgálatára különböző mértékű krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegekkel normális egészséges kontroll személyekkel összehasonlítva. A vizsgálatba bevontak a kreatinin clearance alapján enyhe (50-80 ml/perc), közepes (30-50 ml/perc) és súlyos fokú (< 30 ml/perc), vesekárosodásban szenvedő, valamint hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket is. Ezen kívül 2-es típusú diabetes mellitusban és súlyos vesekárosodásban (< 30 ml/perc) szenvedő betegeket hasonlítottak össze normál vesefunkciójú 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekkel. A kreatinin clearance-et 24 órás vizelet kreatinin clearance vizsgálattal mérték, vagy a Cockcroft–Gault-képlet alapján becsülték a szérum kreatinin értékéből:
CrCl = (140 – életkor) × testsúly/72 × szérum kreatinin [× 0,85 nőknél], ahol az életkor években, a testtömeg kg-ban, a szérum kreatinin pedig mg/dl-ben értendő. Egyensúlyi állapotban a linagliptin expozíció az enyhe fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt az egészséges vizsgálati személyekéhez. Közepes fokú vesekárosodásban az expozíció mérsékelten, körülbelül 1,7-szeresére nőtt a kontrollal összehasonlítva. Az expozíció a 2-es típusú diabetesben és súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegekben 1,4-szerese volt a 2-es típusú diabeteses normál vesefunkciójú betegekének. A linagliptin AUC-jére vonatkozó, egyensúlyi állapoti előrejelzések szerint a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek expozíciója hasonló a közepes fokú vagy súlyos fokú vesekárosodásban szenvedőkéhez. Ráadásul a linagliptin várhatóan nem eliminálódik a terápia szempontjából szignifikáns mértékben hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel. Ezért a linagliptin dózisának módosítása semmilyen mértékű vesekárosodás esetén nem szükséges.

*Májkárosodás*
(Child-Pugh szerinti) enyhe, középsúlyos és súlyos májelégtelenségben szenvedő nem diabeteses betegeknél a linagliptin átlagos AUC és $C_{max}$ értéke hasonló volt az egészséges illesztett kontrollszemélyekéhez több adag 5 mg-os linagliptin-dózis adását követően. Enyhe, középsúlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő diabeteses betegeknél a linagliptin dózisának módosítása nem szükséges.

*Testtömegindex (BMI)*
A dózis módosítása a BMI alapján nem szükséges. A BMI-nek nincs lényeges hatása a linagliptin farmakokinetikájára az I-es és II-es fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján. A forgalomba hozatal engedélyezését megelőző klinikai vizsgálatokat 40 kg/m$^2$-nek megfelelő BMI-ig végezték.

*Nem*
A dózis módosítása a nem alapján nem szükséges. A nemnek nincs lényeges hatása a linagliptin farmakokinetikájára az I-es és II-es fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján.

*Idősek*
A dózis módosítása 80 éves életkorig nem szükséges, mivel az életkornak nem volt lényeges hatása a linagliptin farmakokinetikájára az I-es és II-es fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján. Idős vizsgálati személyeknél (65-80 évesek korcsoportjában, a legidősebb beteg 78 éves volt) a linagliptin plazmakoncentrációi hasonlóak voltak a fiatalabb vizsgálati személyekéhez.

*Gyermekek és serdülők*
Egy II. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban ≥ 10 - < 18 éves, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél tanulmányozták az 1 mg és 5 mg linagliptin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok konzisztensek voltak a felnőtt vizsgálati résztvevőknél megfigyeltekkel. Az 5 mg linagliptin jobbnak bizonyult az 1 mg-os hatáserősségnél a minimális DPP-4-gátlás tekintetében (72 %, ill. 32 %, p = 0,0050), valamint számszerűen nagyobb mértékben csökkentette a $HbA_{1c}$ korrigált átlagos változásának értékét a kiindulási értékhez képest (-0,63 %, ill. -0,48 %, nem szignifikáns). Az adatkészlet korlátozottsága miatt az eredményeket elővigyázatosan kell értelmezni.

Egy III. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél tanulmányozták az 5 mg linagliptin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját (a $HbA_{1c}$ változását a kiinduláshoz képest). A megfigyelt expozíció-válasz összefüggés általánosságban összemérhető volt a gyermekgyógyászati és a felnőtt betegeknél, bár gyermekeknél kisebb gyógyszerhatás volt megfigyelhető. A linagliptin szájon át történő alkalmazása a felnőtt betegeknél megfigyelt tartományon belüli expozíciót eredményezett gyermekeknél és serdülőknél. Az egyensúlyi állapotban megfigyelt minimális koncentráció mértani átlaga 4,30 nmol/l, míg a bevételt követően 1,5 órával, egyensúlyi állapotban megfigyelt koncentráció ($t_{max}$ értékének körülbelül megfelelő koncentráció) mértani átlaga 12,6 nmol/l volt. Felnőtt betegeknél az ennek megfelelő plazmakoncentráció 6,04 nmol/l és 15,1 nmol/l volt.

*Rassz*
A dózis módosítása a rassz alapján nem szükséges. Az etnikai származásnak nem volt nyilvánvaló hatása a linagliptin plazmakoncentrációira a rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok összetett elemzése alapján, amelyek europid, hispán, afrikai és ázsiai származású betegekkel készültek. Ezenkívül a linagliptin farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak a japán, kínai és kaukázusi egészséges önkénteseken végzett I-es fázisú vizsgálatokban találthoz.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egerekkel és patkányokkal a terápiás dózis 300-szorosánál nagyobb linagliptin-adagokkal végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban a toxicitás fő célszervei a máj, a vesék és a gastrointestinalis

szakasz voltak.
A humán expozíció több mint 1500-szorosa esetén patkányoknál a reproduktív szervekre, a pajzsmirigyre és a nyirokszervekre kifejtett hatásokat észleltek. Erős pszeudo-allergiás reakciókat figyeltek meg kutyáknál közepes dózisok esetén, amelyek olyan másodlagos kardiovaszkuláris változásokat okoztak, amelyeket kutyára specifikusnak tartanak. A toxicitás célszervei a máj, a vesék, a gyomor, a reproduktív szervek, a thymus, a lép és a nyirokcsomók voltak *Cynomolgus* majmoknál a humán expozíció több mint 450-szerese esetén. A humán expozíció több mint 100-szorosa esetén a gyomorirritáció volt a legjelentősebb eltérés ezeknél a majmoknál.

A linagliptin és fő metabolitja nem mutatott genotoxikus potenciált.
2 éves, *per os*, patkányokkal és egerekkel végzett karcinogenitási vizsgálatban karcinogenitásra utaló adatot nem találtak a patkányoknál és a hím egereknél. A kizárólag nőstény egereknél észlelt, a legmagasabb (a humán expozíciónál több mint 200-szor magasabb) dózisoknál szignifikánsan magasabb incidenciával jelentkező malignus lymphomát humán szempontból nem tekintik relevánsnak (magyarázat: nem a kezeléssel függ össze, hanem a nagymértékben változó incidenciájú háttéreseményekkel). Ezen vizsgálatok alapján nincs humán karcinogenitási vonatkozás.

A NOAEL (legnagyobb, káros hatással még nem járó dózis) a fertilitás, a korai embrionális fejlődés és a teratogenitás szempontjából patkányoknál a humán expozíció több mint 900-szorosa. A NOAEL az anyai, embrionális, magzati és utódokat érintő toxicitás szempontjából a humán expozíció 49-szerese volt patkányoknál. Nem figyeltek meg teratogén hatásokat nyulaknál a humán expozíció 1000-szeresét meghaladó expozíció esetén sem. Nyulaknál az embryofoetalis toxicitás számított NOAEL értéke a humán expozíció 78-szorosa, az anyai toxicitás NOAEL értéke pedig a humán expozíció 2,1-szerese. Így a linagliptin a humán terápiás expozíció esetén valószínűleg nem befolyásolja a reprodukciót.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag
mannit
hidegen duzzadó kukoricakeményítő
kukoricakeményítő
kopovidon
magnézium-sztearát

Filmbevonat
hipromellóz
titán-dioxid (E171)
talkum
makrogol (6000)
vörös vas-oxid (E172)

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Egyadagos, perforált alu/alu buborékcsomagolás kartondobozban, mely 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 és 120 × 1 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. augusztus 24.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. március 22.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

# II. MELLÉKLET

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

# III. MELLÉKLET

# CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

# A. CÍMKESZÖVEG

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ KARTON**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Trajenta 5 mg filmtabletta
linagliptin

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 mg linagliptint tartalmaz filmtablettánként.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 × 1 filmtabletta
14 × 1 filmtabletta
28 × 1 filmtabletta
30 × 1 filmtabletta
56 × 1 filmtabletta
60 × 1 filmtabletta
84 × 1 filmtabletta
90 × 1 filmtabletta
98 × 1 filmtabletta
100 × 1 filmtabletta
120 × 1 filmtabletta

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Trajenta 5 mg

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (PERFORÁLT)**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Trajenta 5 mg tabletta
linagliptin

## 2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

## 3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

# B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára**

**Trajenta 5 mg filmtabletta**
linagliptin

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**
1. Milyen típusú gyógyszer a Trajenta és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Trajenta szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Trajenta-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Trajenta-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

## 1. Milyen típusú gyógyszer a Trajenta és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Trajenta hatóanyagként linagliptint, a magas vércukorszint kezelésére szolgáló, szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő (antidiabetikus) gyógyszerek csoportjába tartozó vegyületet tartalmaz. Ezek a vegyületek segítik a vér cukorszintjének csökkentését a szervezetben.

A Trajenta a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére használható felnőtteknél, ha a betegség nem kezelhető megfelelően egy szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel (metformin vagy szulfanilurea), diétával és testmozgással. A Trajenta együtt alkalmazható más vércukorszint-csökkentőkkel, például metforminnal, szulfanilureákkal (például glimepiriddel, glipiziddel), empagliflozinnal vagy inzulinnal.

Fontos, hogy betartsa a diétára és testmozgásra vonatkozó tanácsokat, amelyeket kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől kapott.

## 2. Tudnivalók a Trajenta szedése előtt

**Ne szedje a Trajenta-t**
- ha allergiás a linagliptinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**
A Trajenta szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:
- ha Ön 1-es típusú cukorbetegségben (a szervezete nem termel inzulint) vagy diabéteszes ketoacidózisban (a cukorbetegség szövődménye, amely magas vércukorszinttel, gyors fogyással, hányingerrel vagy hányással jár) szenved. A Trajenta ezen állapotok kezelésére nem alkalmazható.
- ha Ön szulfanilurea típusú vércukorszint-csökkentő gyógyszert (például glimepirid, glipizid) szed. Kezelőorvosának esetleg csökkentenie kell a szulfanilurea adagját, ha azt a Trajenta-val együtt szedi, nehogy túlzottan lecsökkenjen a vércukorszintje.

- ha Ön allergiás bármely más, a vércukorszintet csökkentő gyógyszerre.
- korábbi vagy jelenleg fennálló hasnyálmirigy-betegség esetén.

Ha akut hasnyálmirigy-gyulladás tüneteit észleli, mint a tartósan fennálló, erős gyomorfájdalom (hasi fájdalom), keresse fel kezelőorvosát.

Ha a bőr felhólyagosodását észleli, ez a bullózus pemfigoid nevű betegség jele lehet. Kezelőorvosa arra kérheti, hogy hagyja abba a Trajenta szedését.

A cukorbetegség miatti bőrelváltozások a cukorbetegség gyakori szövődményei. Kövesse a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által a bőr- és lábápolásra adott tanácsokat.

**Gyermekek és serdülők**
A Trajenta alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt. Nem hatásos 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekeknél és serdülőknél. Nem ismert, hogy a gyógyszer biztonságos-e és hatásos-e 10 évesnél fiatalabb gyermekeknél alkalmazva.

**Egyéb gyógyszerek és a Trajenta**
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen a következő hatóanyagtartalmú gyógyszerek szedése esetén kell szólnia kezelőorvosának:
- Karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin. Ezeket görcsroham vagy krónikus fájdalom kezelésére alkalmazzák.
- Rifampicin. Ez egy antibiotikum, amit olyan fertőzések kezelésére alkalmaznak, mint a tuberkulózis.

**Terhesség és szoptatás**
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Nem ismert, hogy a Trajenta károsítja-e a meg nem született magzatot. Ezért a Trajenta szedését ajánlott kerülni a terhesség alatt.
Nem ismert, hogy a Trajenta átjut-e az emberi anyatejbe. A Trajenta alkalmazása előtt kezelőorvosának el kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**
A Trajenta nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Ha a Trajenta-t a szulfanilureák csoportjába tartozó gyógyszerrel és/vagy inzulinnal alkalmazzák együtt, túl alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát) okozhat, ami befolyásolhatja a gépjárművezetéshez, gépek kezeléséhez, vagy nem szilárd talajon való munkavégzéshez szükséges képességeket. Azonban a hipoglikémia (alacsony vércukorszint) kockázatának minimálisra történő csökkentése érdekében javasolt lehet a vércukorszint gyakoribb ellenőrzése, különösen akkor, ha a Trajenta-t szulfanilureákkal és/vagy inzulinnal együtt alkalmazzák.

## 3. Hogyan kell szedni a Trajenta-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy 5 mg-os tabletta naponta egyszer.

A Trajenta filmtabletták étkezéstől függetlenül bevehetők.

Kezelőorvosa rendelheti a Trajenta-t más szájon át szedhető vércukorszint-csökkentő gyógyszerrel együtt is. Minden gyógyszerét pontosan a kezelőorvos utasítása szerint szedje a legjobb eredmény elérése érdekében!

**Ha az előírtnál több Trajenta-t vett be**
Ha az előírtnál több Trajenta-t vett be, azonnal forduljon orvosához!

**Ha elfelejtette bevenni a Trajenta-t**
- Ha elfelejtette bevenni a Trajenta-t, vegye be, amint eszébe jut. Ha azonban már közel van a következő adag bevételének ideje, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Soha ne vegyen be két adagot ugyanazon a napon!

**Ha idő előtt abbahagyja a Trajenta szedését**
Ne hagyja abba a Trajenta szedését az orvossal történő megbeszélés nélkül. Ha abbahagyja a Trajenta szedését, vércukorszintje megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány tünet azonnali orvosi ellátást igényel
Abba kell hagynia a Trajenta szedését és azonnal orvoshoz kell fordulnia, ha az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) következő tüneteinek bármelyikét észleli: remegés, izzadás, szorongás, homályos látás, ajakbizsergés, sápadtság, hangulatváltozás vagy zavartság. A hipoglikémia ismert mellékhatás (gyakorisága: nagyon gyakori, 10-ből több mint 1 beteget érinthet), amennyiben a Trajenta-t metforminnal és egy szulfanilureával egyidejűleg alkalmazzák.

Egyes betegek allergiás reakciót észleltek (túlérzékenység; gyakorisága nem gyakori, 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet) a Trajenta önmagában vagy a diabétesz kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel történő szedése esetén, ami súlyos is lehet, többek között sípoló légzés és légszomj (hörgői hiperreaktivitás, gyakorisága nem ismert, gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Néhány betegnél előfordult kiütés (nem gyakori), csalánkiütés (urtikária; gyakorisága ritka, 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) és az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzadása (angioödéma), ami légzési, vagy nyelési nehézséget okozhat (angioödéma, gyakorisága: ritka). Hagyja abba a Trajenta szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az előbb említett kórkép bármelyik tünetét észleli. Kezelőorvosa allergiás tünetei kezelésére gyógyszert írhat fel Önnek, illetve másik gyógyszert rendelhet cukorbetegsége kezelésére.

Néhány betegnél előfordult hasnyálmirigy-gyulladás (pankreátitisz; gyakorisága ritka, 1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet) a Trajenta önmagában vagy a diabétesz kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel történő szedése esetén.
HAGYJA ABBA a Trajenta szedését és azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét vette észre:
- erős és tartósan fennálló hasi (gyomortájéki) fájdalom, ami kisugározhat a hátba, együtt járhat hányingerrel és hányással, mivel ez a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreátitisz) jele lehet.

Egyes betegek a következő mellékhatásokat észlelték a Trajenta önmagában vagy a diabétesz kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel történő szedése esetén:

- Gyakori: a lipáz szintjének emelkedése a vérben.
- Nem gyakori: orr- vagy torokgyulladás (nazofaringitisz; ennek jele lehet nátha vagy torokfájás), köhögés, székrekedés (inzulinnal kombinációban történő alkalmazás esetén), az amiláz szintjének emelkedése a vérben.
- Ritka: a bőr felhólyagosodása (bullózus pemfigoid).

**Mellékhatások bejelentése**
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Trajenta-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne szedje a Trajenta-t, ha a csomagolás sérült, vagy felbontás jelei láthatók.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**Mit tartalmaz a Trajenta?**

- A készítmény hatóanyaga a linagliptin.
  5 mg linagliptint tartalmaz filmtablettánként.

- Egyéb összetevők:
  Tabletta mag: mannit, hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kukoricakeményítő, kopovidon, magnézium-sztearát
  Filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), talkum, makrogol (6000), vörös vas-oxid (E172)

**Milyen a Trajenta külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

- A Trajenta 5 mg tabletta 8 mm átmérőjű, kerek, világos piros filmtabletta, az egyik oldalán mélynyomású “D5” felirat, a másikon a Boehringer Ingelheim cégjelzése látható.

- A Trajenta egyadagos, perforált alumínium/alumínium buborékcsomagolásban kerül forgalomba. A kiszerelés 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 vagy 120 × 1 filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

**Gyártó**
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

**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 60 80 940

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

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

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

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

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

**Ísland**
Vistor ehf.
Símí: +354 535 7000

**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 Danmark
Norwegian branch
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 Bucureşti
Tel: +40 21 302 28 00

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

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

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

**Κύπρος**
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

**Sverige**
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu/) található.