

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trajenta 5 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola fiha 5 mg ta' linagliptin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola tonda miksija b'rita b'dijametru ta' 8 mm ta' lewn aħmar ċar, imnaqqxa b'"D5" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Trajenta huwa indikat f'adulti b'dijabete mellitus tat-tip 2 bħala addizzjoni mad-dieta u l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku bħala:
monoterapija

- meta metformin ma jkunx xieraq minħabba intolleranza, jew ikun kontra-indikat minħabba indeboliment tal-kliwi.

terapija ikkombinata

- f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn għat-trattament tad-dijabete, inkluż l-insulina, meta dawn ma jipprovdwx kontroll glicemiku adegwat (ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għal *data* disponibbli dwar kombinazzjonijiet differenti).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża ta' linagliptin hija ta' 5 mg darba kuljum. Meta linagliptin jiżdied ma' metformin, id-doża ta' metformin għandha tibqa' l-istess, u linagliptin għandu jingħata fl-istess hin.

Meta linagliptin jintuża flimkien ma' sulphonylurea jew ma' insulina, għandha tiġi kkunsidrata doża aktar baxxa tas-sulphonylurea jew insulina, biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal linagliptin.

Indeboliment tal-fwied

Studji farmakokinetiċi jissuġġerixxu li mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied iżda l-esperjenza klinika f'dawn il-pazjenti hija limitata.

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ibbażat fuq l-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Prova klinika ma stabbilixxiet l-effikaċja f'pazjenti pedjatriċi b'età minn 10 snin sa 17-il sena (ara sezzjoni 4.8, 5.1 u 5.2). Għalhekk, it-trattament ta' tfal u adolexxenti b'linagliptin mhux rakkomandat. Linagliptin ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 10 snin.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Il-pilloli jistgħu jittieħdu ma' ikla jew fuq stonku vojta fi kwalunkwe hin tal-jum. Jekk tinqabeż doża, din għandha tittieħed hekk kif il-pazjent jiftakar. M'għandhiex tittieħed doża doppja fl-istess jum.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Linagliptin m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1 jew għat-trattament ta' ketoacidożi dijabetika.

Ipoglicemija

Linagliptin waħdu wera inċidenza ta' ipoglicemija komparabbli ma' placebo.

Fi provi kliniċi ta' linagliptin bħala parti minn terapija kkombinata ma' prodotti mediċinali li mhumiex magħrufa li jikkawżaw ipoglicemija (metformin), ir-rati ta' ipoglicemija rrapportati b'linagliptin kienu simili għar-rati f'pazjenti li kienu qed jieħdu placebo.

Meta linagliptin żdied ma' sulphonylurea (fuq sfond ta' metformin), l-inċidenza ta' ipoglicemija żdiedet meta mqabbla ma' placebo (ara sezzjoni 4.8).

Sulphonylureas u insulina huma magħrufa li jikkawżaw ipoglicemija. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod attent meta linagliptin jintuża flimkien ma' sulphonylurea u/jew insulina. Tnaqqis fid-doża tas-sulphonylurea jew insulina, tista' tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.2).

Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 ġie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Pankreatite akuta kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jieħdu linagliptin. Fi studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali (CARMELINA) b'perjodu medjan ta' osservazzjoni ta' 2.2 snin, kienet irrappurtata pankreatite akuta aġġudikata f'0.3 % tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u f'0.1 % tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite akuta. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Trajenta għandu jitwaqqaf; jekk pankreatite akuta tiġi kkonfermata, Trajenta m'għandux jinbada mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' pankreatite.

Pemfigojd bulluża

Pemfigojd bulluża kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jieħdu linagliptin. Fl-istudju CARMELINA, pemfigojd bulluża kienet irrappurtata f'0.2 % tal-pazjenti li kienu fuq trattament b'linagliptin u fl-ebda pazjent fuq il-placebo. Jekk ikun hemm suspett ta' pemfigojd bulluża, Trajenta għandu jitwaqqaf.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Evalwazzjoni *in vitro* tal-interazzjonijiet

Linagliptin huwa impeditur kompetitiv dgħajjed u impeditur minn dgħajjed sa moderat ibbażat fuq mekkanizmu tal-isożima CYP CYP3A4, iżda ma jimpedixxi isożimi oħrajn ta' CYP. Mhux induttur ta' isożimi ta' CYP.

Linagliptin huwa substrat tal-glikoproteina P, u jimpedixxi t-trasport ta' digoxin medjat mill-glikoproteina P b'potenza baxxa. Ibbażat fuq dawn ir-riżultati u studji dwar l-interazzjoni *in vivo*, linagliptin huwa kkunsidrat li mhux probabbli jikkawża interazzjonijiet ma' substrati oħrajn ta' P-gp.

Evalwazzjoni *in vivo* tal-interazzjonijiet

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq linagliptin

Data klinika deskritta hawn taħt tissuġġerixxi li r-riskju ta' interazzjonijiet klinikament sinifikanti

minn prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu huwa żgħir.

Rifampicin: l-ġhoti multipli ta' 5 mg linagliptin ma' rifampicin, induttur potenti tal-glikoproteina P u CYP3A4, irriżulta fi tnaqqis ta' 39.6 % u 43.8 % fl-AUC u $s-C_{max}$ fi stat fiss ta' linagliptin rispettivament, u tnaqqis ta' madwar 30 % fl-inibizzjoni minima ta' DPP-4. Għalhekk, l-effikaċja shiħa ta' linagliptin flimkien ma' indutturi qawwija ta' P-gp tista' ma tintlaħaqx, partikularment jekk dawn jingħataw fit-tul. L-ġhoti flimkien ma' indutturi potenti oħrajn tal-glikoproteina P u CYP3A4, bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin ma giex studjat.

Ritonavir: l-ġhoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 5 mg linagliptin u doži orali multipli ta' 200 mg ritonavir, implitur potenti tal-glikoproteina P u CYP3A4, zied l-AUC u $s-C_{max}$ ta' linagliptin b' madwar id-doppju u t-tripplu, rispettivament. Il-koncentrazzjonijiet mhux marbuta, li normalment ikunu inqas minn 1 % bid-doża terapewtika ta' linagliptin, ziedu b' 4-5-darbiet wara l-ġhoti flimkien ma' ritonavir. Simulazzjonijiet tal-koncentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma fi stat fiss bi u mingħajr ritonavir urew li ż-żieda fl-esponiment mhux se tkun assoċjata ma' zieda fl-akkumulazzjoni. Dan it-tibdil fil-farmakokinetika ta' linagliptin ma kienx ikkunsidrat li kien klinikament rilevanti. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament rilevanti mhux se jkunu mistennija ma' implituri oħrajn tal-glikoproteina P/CYP3A4.

Metformin: l-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' 850 mg metformin tliet darbiet kuljum ma' 10 mg linagliptin darba kuljum ma biddlux il-farmakokinetika ta' linagliptin b' mod klinikament sinifikanti f' voluntiera f' saħħithom.

Sulphonylureas: il-farmakokinetika fi stat fiss ta' 5 mg linagliptin ma nbidlitx bl-ġhoti fl-istess ħin ta' doża waħda ta' 1.75 mg glibenclamide (glyburide).

L-effetti ta' linagliptin fuq prodotti mediċinali oħrajn

Fl-istudji kliniċi, kif deskritt hawn taħt, linagliptin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' metformin, glyburide, simvastatin, warfarin, digoxin jew kontraċettivi orali u pprova evidenza *in vivo* ta' propensità baxxa biex jikkawża interazzjonijiet tal-prodott mediċinali ma' substrati ta' CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, tal-glikoproteina P, u t-trasportatur tal-katjoni organiċi (OCT, *organic cationic transporter*).

Metformin: l-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' kuljum ta' 10 mg linagliptin ma' 850 mg metformin, substrat ta' OCT, ma kellu l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' metformin f' voluntiera f' saħħithom. Għalhekk, linagliptin mhuwiex implitur tat-trasport medjat minn OCT.

Sulphonylureas: l-ġhoti flimkien ta' doži multipli orali ta' 5 mg linagliptin u doża orali waħda ta' 1.75 mg glibenclamide (glyburide) irriżulta fi tnaqqis klinikament mhux rilevanti ta' 14 % kemm tal-AUC kif ukoll tas- C_{max} ta' glibenclamide. Minhabba li glibenclamide jiġi metabolizzat prinċipalment minn CYP2C9, din id-*data* ssostni wkoll il-konklużjoni li linagliptin mhuwiex implitur ta' CYP2C9. Interazzjonijiet klinikament sinifikanti mhux se jkunu mistennija ma' sulphonylureas oħrajn (eż., glipizide, tolbutamide, u glimepiride) li, bħal glibenclamide, jiġu eliminati prinċipalment minn CYP2C9.

Digoxin: l-ġhoti flimkien ta' doži multipli ta' kuljum ta' 5 mg linagliptin ma' doži multipli ta' 0.25 mg digoxin ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin f' voluntiera f' saħħithom. Għalhekk, linagliptin mhuwiex implitur tat-trasport medjat mill-glikoproteina P *in vivo*.

Warfarin: doži multipli ta' kuljum ta' 5 mg linagliptin ma biddlux il-farmakokinetika ta' S(-) jew R(+) warfarin, substrat ta' CYP2C9, li jingħata f' doża waħda.

Simvastatin: doži multipli ta' kuljum ta' linagliptin kellhom effett minimu fuq il-farmakokinetika fi stat fiss ta' simvastatin, substrat sensitiv ta' CYP3A4, f' voluntiera f' saħħithom. Wara l-ġhoti ta' doża supratherapewtika ta' 10 mg linagliptin fl-istess ħin ma' 40 mg ta' simvastatin kuljum għal 6 ijiem, l-AUC ta' simvastatin fil-plażma ziedet b' 34 %, u $s-C_{max}$ tal-plażma b' 10 %.

Kontraċettivi orali: l-ġhoti flimkien ma' 5 mg linagliptin ma biddilx il-farmakokinetika fi stat fiss ta' levonorgestrel jew ethinylestradiol.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

L-użu ta' linagliptin ma ġiex studjat f'nisa tqal. Studji f'annimali ma urewx effetti tossiċi diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala preferibbli li ma jintuzax linagliptin waqt it-tqala.

Treddigh

Data farmakokinetika disponibbli fl-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' linagliptin/metaboliti tiegħu fil-halib tas-sider. Ir-riskju għat-tarbija li tkun qed tiġi mredda' mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-terapija b'linagliptin, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji dwar l-effett fuq il-fertilità tal-bniedem b'linagliptin. Studji f'annimali ma urewx effetti tossiċi diretti jew indiretti ta' hsara fir-rigward tal-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Linagliptin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju ta' ipoglicemija speċjalment meta jingħata ma' sulphonylurea u/jew insulina.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fl-analiżi miġbura tal-provi bi placebo bħala kontroll, l-inciżenza globali ta' avvenimenti avversi f'pazjenti ttrattati bi placebo kienet simili għal linagliptin 5 mg (63.4 % kontra 59.1 %). It-twaqqif tat-terapija minħabba avvenimenti avversi kienet oġġla f'pazjenti li rċievew placebo meta mqabbla ma' linagliptin 5 mg (4.3 % kontra 3.4 %).

L-aktar reazzjoni avversa rrapportata b'mod frekwenti kienet "ipoglicemija" osservata bil-kombinazzjoni tripla, linagliptin flimkien ma' metformin flimkien ma' sulphonylurea 14.8 % kontra 7.6 % fil-placebo.

Fl-istudji bil-placebo bħala kontroll, 4.9 % tal-pazjenti kellhom "ipoglicemija" bħala reazzjoni avversa b'linagliptin. Minn dawn, 4.0 % kienu ħfief u 0.9 % kienu moderati u 0.1 % kienu kklassifikati bħala severi fl-intensità tagħhom. Il-pankreatite ġiet irrappurtata aktar ta' spiss f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal linagliptin (7 avvenimenti f'6 580 pazjent li rċievew linagliptin kontra 2 avvenimenti f'4 383 pazjent li rċievew placebo).

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

Minħabba l-impatt tat-terapija fl-isfond fuq ir-reazzjonijiet avversi (eż. fuq ipoglicemiji), ir-reazzjonijiet avversi ġew analizzati skont il-korsijiet ta' trattament rispettivi (monoterapija, terapija addizzjonali ma' metformin, terapija addizzjonali ma' metformin flimkien ma' sulphonylurea, u terapija addizzjonali mal-insulina).

L-istudji bi placebo bħala kontroll kienu jinkludu studji fejn linagliptin ingħata bħala

- monoterapija b'tul ta' żmien qasir ta' mhux aktar minn 4 ġimgħat
- monoterapija b'tul ta' żmien ta' ≥ 12 -il ġimgħa
- terapija addizzjonali ma' metformin
- terapija addizzjonali ma' metformin + sulphonylurea

- terapija addizzjonali ma' metformin + empagliflozin
- terapija addizzjonali mal-insulina flimkien ma' jew minghajr metformin

Ir-reazzjonijiet avversi kklassifikati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u t-termini ppreferuti tal-MedDRA rrapportati f'pazjenti li rċivew 5 mg linagliptin fi studji double-blind bhala monoterapija jew bhala terapija addizzjonali huma pprezentati fit-tabella t'hawn taht (ara tabella 1).

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bhala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$), rari hafna ($< 1/10\ 000$) jew mhux maghrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 1 Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti li rċivew linagliptin 5 mg kuljum bhala monoterapija jew bhala terapiji addizzjonali fi prova klinika u minn esperjenza wara t-tqeghid fis-suq)

Klassi tas-sistemi u tal-organi Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Nażofaringite	mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	
Sensittività eċċessiva (eż. iperreattività tal-bronki)	mhux komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Ipoglicemija ¹	komuni hafna
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Sogħla	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	
Pankreatite	rari [#]
Stitikezza ²	mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Anġjoedima*	rari
Urtikarja*	rari
Raxx*	mhux komuni
Pemfigojd bulluża	rari [#]
Investigazzjonijiet	
Żieda ta' amylase	mhux komuni
Żieda ta' lipase**	komuni

* Ibbażat fuq esperjenza wara t-tqeghid fis-suq

** Ibbażat fuq židiet fil-lipase ta' $> 3 \times \text{ULN}$ osservati fi provi kliniċi

Ibbażat fuq l-Istudju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA), ara wkoll hawn taht

¹ Reazzjoni avversa osservata f'kombinazzjoni ma' metformin u sulphonylurea

² Reazzjoni avversa osservata f'kombinazzjoni mal-insulina

Studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA)

L-istudju CARMELINA evalwa s-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin kontra l-plaċebo f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 u b'riskju CV miżjud muri permezz ta' storja ta' mard makrovaskulari jew renali stabbilit (ara sezzjoni 5.1). L-istudju inkluda 3 494 pazjent ittrattati b'linagliptin (5 mg) u 3 485 pazjent ittrattati bil-plaċebo. Iż-żewġ trattamenti kienu miżjud ma' kura standard immirata lejn standards reġjonali għal HbA_{1c} u fatturi ta' riskju CV. L-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji f'pazjenti li kienu qed jirċievu linagliptin kienet simili għal dik f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Data dwar is-sigurtà minn dan l-istudju kienet konformi mal-profil tas-sigurtà preċedenti maghruf ta' linagliptin.

Fil-popolazzjoni ttrattata, avvenimenti ipoglicemiċi severi (li jehtiegu għajnuma) kienu rrapportati fi 3.0 % tal-pazjenti fuq linagliptin u fi 3.1 % ta' dawk fuq il-plaċebo. Fost pazjenti li kienu qed jużaw

sulfonylurea fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet ta' 2.0 % f'pazjenti ttrattati b'linagliptin u 1.7 % f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Fost pazjenti li kienu qed jużaw l-insulina fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet ta' 4.4 % f'pazjenti ttrattati b'linagliptin u 4.9 % f'pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Fil-perjodu globali ta' osservazzjoni tal-istudju pankreatite akuta aġġudikata kienet irrappurtata f'0.3 % tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u f'0.1 % tal-pazjenti ttrattati bil-plaċebo.

Fl-istudju CARMELINA, pemfigojd bulluża kienet irrappurtata f'0.2 % tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u fl-ebda pazjent ittrattat bil-plaċebo.

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod globali, fi provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi b'dijabete mellitus tat-tip 2 b'età minn 10 snin sa 17-il sena, il-profil tas-sigurtà ta' linagliptin kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Waqt il-provi kliniċi kkontrollati f'pazjenti f'saħħithom, doži waħedhom sa 600 mg linagliptin (ekwivalenti għal 120 darba d-doża rakkomandata) ġeneralment kienu ttollerati tajjeb. M'hemmx esperjenza b'doži ta' aktar minn 600 mg fil-bnedmin.

Terapija

F'każ ta' doża eċċessiva, huwa raġonevoli li jintużaw il-miżuri ta' appoġġ tas-soltu, eż., jitneħħa l-materjal mhux assorbit mill-apparat gastrointestinali, jintuża monitoraġġ kliniku u jinbdew miżuri kliniċi jekk ikun meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw għal trattament tad-dijabete, impedituri ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), Kodiċi ATC: A10BH05

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Linagliptin huwa impeditur tal-enzima DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4, EC 3.4.14.5) enzima li hija involuta fl-inattivazzjoni tal-ormoni incretin GLP-1 u GIP (peptide-1 li jixbah lil glucagon, polypeptide insulinotropiku dipendenti fuq il-glucose). Dawn l-ormoni malajr jiġu ddegradati mill-enzima DPP-4. Iz-żewġ ormoni incretin huma involuti fir-regolazzjoni fiżjoloġika tal-omeostażi tal-glucose. Incretins jiġu mnixxija f'livell bażi baxx matul il-jum u l-livelli jiżdedu immedjatament wara t-teħid ta' ikl. GLP-1 u GIP iżidu l-bijosintesi tal-insulina u t-tnixxija miċ-ċelluli beta pankreatiċi fil-preżenza ta' livelli normali u għolja ta' glucose fid-dem. Flimkien ma' dan, GLP-1 inaqqas ukoll it-tnixxija ta' glucagon minn ċelluli alpha pankreatiċi, u dan jirriżulta fi tnaqqis tal-produzzjoni ta' glucose fil-fwied. Linagliptin jehel b'mod effettiv ħafna ma' DPP-4 b'mod reversibbli u għalhekk iwassal għal żieda sostnuta u t-titwil tal-livelli attivi ta' incretin. Linagliptin iżid, b'mod dipendenti fuq il-glucose, it-tnixxija tal-insulina u jnaqqas it-tnixxija ta' glucagon, u b'hekk jirriżulta f'titjib globali fl-omeostażi tal-glucose. Linagliptin jehel b'mod selettiv ma' DPP-4 u juri selettività ta' > 10 000 darba kontra attività ta' DPP-8 jew DPP-9 *in vitro*.

Effikaċja klinika u sigurtà

8 provi ta' fazi III randomised u kkontrollati li kienu jinvolvu 5 239 pazjent bid-dijabete tat-tip 2, li minnhom 3 319 kienu ttrattati b'linagliptin, ġew imwettqa biex jevalwaw l-effikaċja u s-sigurtà. Dawn l-istudji kellhom 929 pazjent ta' 65 sena jew aktar li kienu fuq linagliptin. Kien hemm ukoll 1 238 pazjent b'indeboliment ħafif tal-kliewi, u 143 pazjent b'indeboliment moderat tal-kliewi fuq linagliptin. Linagliptin darba kuljum wassal għal titjib klinikament sinifikanti fil-kontroll glicemiku, mingħajr l-ebda tibdil klinikament rilevanti fil-piż tal-ġisem. It-tnaqqis fl-emoglobina A_{1c} (HbA_{1c}, *haemoglobin A_{1c}*) glikosilata kien simili fis-sottogruppi differenti li kienu jinkludu s-sess tal-persuna, l-età, indeboliment tal-kliewi u indiċi tal-piż tal-ġisem (BMI, *body mass index*). HbA_{1c} fil-linja bażi oġhla kienet assoċjata ma' tnaqqis akbar fl-HbA_{1c}. Kien hemm differenza sinifikanti fit-tnaqqis f'HbA_{1c} bejn pazjenti Ażjatiċi (0.8 %) u pazjenti ta' razza Bajda (0.5 %) fl-istudji miġbura f'daġġa.

Linagliptin bhala monoterapija f'pazjenti ineligibbli għal metformin

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin bhala monoterapija ġew evalwati fi studju double blind bi placebo bħal kontroll li dam 24 ġimgħa. It-trattament b'linagliptin darba kuljum b'doża ta' 5 mg ġab titjib sinifikanti fl-HbA_{1c} (bidla ta' -0.69 % meta mqabbel mal-placebo), f'pazjenti b'HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 8 %. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fi stat sajjem (FPG, *fasting plasma glucose*), u fil-glucose saġhtejn wara l-ikel (PPG, *2-hour post-prandial glucose*) meta mqabbel ma' placebo. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet simili għal placebo.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin bhala monoterapija ġew evalwati wkoll f'pazjenti li għalihom it-terapija b'metformin mhijiex adattata, minħabba l-intollerabilità, jew hija kontraindikata minħabba indeboliment tal-kliewi, fi studju double blind bi placebo bħala kontroll li dam 18-il ġimgħa. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA_{1c}, (bidla ta' -0.57 % meta mqabbel mal-placebo), minn medja ta' HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 8.09 %. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fi stat sajjem (FPG, *fasting plasma glucose*) meta mqabbel ma' placebo. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet simili għal placebo.

Linagliptin bhala zieda mat-terapija b'metformin

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin flimkien ma' metformin ġew evalwati fi studju double-blind bi placebo bħala kontroll li dam 24 ġimgħa. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA_{1c}, (bidla ta' -0.64 % meta mqabbel mal-placebo), minn HbA_{1c} medja fil-linja bażi ta' 8 %. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fi stat sajjem (FPG, *fasting plasma glucose*), u fil-glucose saġhtejn wara l-ikel (PPG, *2-hour post-prandial glucose*) meta mqabbel mal-placebo. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet simili għal placebo.

Linagliptin bhala zieda ma' terapija b'kombinazzjoni ta' metformin u sulphonylurea

Sar studju bi placebo bħala kontroll li dam 24 ġimgħa biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin 5 mg mal-placebo, f'pazjenti mhux ittrattati biżżejjed b'kombinazzjoni ta' metformin u sulphonylurea. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA_{1c}, (bidla ta' -0.62 % meta mqabbel mal-placebo), minn medja ta' HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 8.14 %. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fi stat sajjem (FPG, *fasting plasma glucose*) tal-pazjenti, u fil-livell tal-glucose saġhtejn wara l-ikel (PPG, *2-hour post-prandial glucose*), meta mqabbel mal-placebo.

Linagliptin bhala zieda ma' terapija b'kombinazzjoni ta' metformin u empagliflozin

F'pazjenti li ma kinux ikkontrollati b'mod adegwat b'metformin u empagliflozin (10 mg (n = 247) jew 25 mg (n = 217)), trattament ta' 24 ġimgħa b'terapija addizzjonali ta' linagliptin 5 mg ipprova tnaqqis medju aġġustat fl-HbA_{1c} mil-linja bażi b'-0.53 % (differenza sinifikanti meta mqabbel ma' placebo addizzjonali -0.32 % (CI ta' 95 % -0.52, -0.13)) u -0.58 % (differenza sinifikanti meta mqabbel ma' placebo addizzjonali -0.47 % (CI ta' 95 % -0.66; -0.28)), rispettivament. Proporzjon akbar b'mod statistikament sinifikanti ta' pazjenti b'HbA_{1c} fil-linja bażi ta' ≥ 7.0 % u ttrattati b'linagliptin 5 mg kisbu HbA_{1c} fil-mira ta' < 7 % meta mqabbel ma' placebo.

Linagliptin bhala zieda mal-insulina

L-effikaċja u s-sigurtà taż-żieda ta' linagliptin 5 mg mal-insulina waħedha jew flimkien ma' metformin u/jew pioglitazone ġew evalwati fi studju double blind bi placebo bħala kontroll li dam

24 ġimgħa. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA_{1c} (-0.65 % meta mqabbel mal-plaċebo) minn HbA_{1c} medja fil-linja bażi ta' 8.3 %. Linagliptin ipprova wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fi stat sajjem (FPG, *fasting plasma glucose*), u porzjon akbar ta' pazjenti kisbu HbA_{1c} fil-mira ta' < 7.0 %, meta mqabbel mal-plaċebo. Dan inkiseb b'doża stabbli ta' insulina (40.1 IU). Il-piż tal-ġisem ma varjax b'mod sinifikanti bejn il-gruppi. L-effetti fuq il-lipidi fil-plażma kienu negligibbli. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet simili għal plaċebo (22.2 % linagliptin; 21.2 % plaċebo).

Data ta' 24 xahar dwar linagliptin, bhala zieda ma' metformin meta mqabbel ma' glimepiride
Fi studju li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà taż-zieda ta' linagliptin 5 mg jew glimepiride (doża medja ta' 3 mg) f'pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat li kienu fuq metformin bhala monoterapija, it-tnaqqis medju f'HbA_{1c} kien ta' -0.16 % b'linagliptin (HbA_{1c} medja fil-linja bażi ta' ta' 7.69 %) u -0.36 % bi glimepiride (HbA_{1c} medja fil-linja bażi ta' 7.69 %) b'differenza medja fit-trattament ta' 0.20 % (CI ta' 97.5 %: 0.09, 0.299). L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-grupp ta' linagliptin (7.5 %) kienet aktar baxxa b'mod sinifikanti minn dik fil-grupp ta' glimepiride (36.1 %). Il-pazjenti ttrattati b'linagliptin urew tnaqqis medju sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' zieda sinifikanti fil-piż f'pazjenti li ngħataw glimepiride (-1.39 vs +1.29 kg).

Linagliptin bhala terapija addizzjonali f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi, data ta' 12-il ġimgħa bi plaċebo bhala kontroll (sfond stabbli) u estensjoni ta' 40 ġimgħa bi plaċebo bhala kontroll (sfond aġġustabbli).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin ġew evalwati wkoll f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 b'indeboliment sever tal-kliewi fi studju double blind kontra l-plaċebo li dam 12-il ġimgħa, li matulu terapiji glicemiċi fl-isfond inżammu stabbli. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (80.5 %) ħadu l-insulina bhala terapija fl-isfond, wahedha jew flimkien ma' mediċini orali antidijabetiċi oħrajn bħal sulphonylurea, glinide u pioglitazone. Kien hemm perjodu ta' trattament ta' segwitu ieħor ta' 40 ġimgħa li matulu setgħu isiru aġġustamenti fid-doża fit-terapiji antidijabetiċi fl-isfond.

Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA_{1c}, (bidla ta' -0.59 % meta mqabbel mal-plaċebo wara 12-il ġimgħa), minn HbA_{1c} medja fil-linja bażi ta' 8.2 %. Id-differenza osservata f'HbA_{1c} fuq il-plaċebo kienet ta' -0.72 % wara 52 ġimgħa.

Il-piż tal-ġisem ma varjax b'mod sinifikanti bejn il-gruppi. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti ttrattati b'linagliptin kienet oghla mill-plaċebo, minhabba li kien hemm zieda ta' avvenimenti ipoglikemiċi asintomatiċi. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi f'avvenimenti ipoglikemiċi severi.

Linagliptin bhala terapija addizzjonali f'anzjani (età ta' ≥ 70 sena) b'dijabete tat-tip 2

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin f'anzjani (età ta' ≥ 70 sena) b'dijabete tat-tip 2 ġew evalwati fi studju double blind li dam 24 ġimgħa. Il-pazjenti rċivew metformin u/jew sulphonylurea u/jew insulina bhala terapija fl-isfond. Id-dożi ta' prodotti mediċinali kontra d-dijabete fl-isfond inżammu stabbli matul l-ewwel 12-il ġimgħa, u wara dan il-perjodu, aġġustamenti kienu permessi. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA_{1c} (bidla ta' -0.64 % meta mqabbel mal-plaċebo wara 24 ġimgħa), minn HbA_{1c} medja fil-linja bażi ta' 7.8 %. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fi stat sajjem (FPG, *fasting plasma glucose*) meta mqabbel ma' plaċebo. Il-piż tal-ġisem ma varjax b'mod sinifikanti bejn il-gruppi.

Studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA kien studju randomised fuq 6 979 pazjent b'dijabete tat-tip 2 b'riskju CV miżjud muri permezz ta' storja ta' mard makrovaskulari jew renali stabblit li kienu ttrattati b'linagliptin 5 mg (3 494) jew plaċebo (3 485) miżjuda ma' kura standard immirata lejn standards reġjonali għal HbA_{1c}, fatturi ta' riskju CV u mard tal-kliewi. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 1 211-il pazjent (17.4 %) b'età ta' ≥ 75 sena u 4 348 (62.3 %) pazjent b'indeboliment tal-kliewi. Madwar 19 % tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², 28 % tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' ≥ 30 sa < 45 mL/min/1.73 m² u 15 % kellhom eGFR ta' < 30 mL/min/1.73 m². HbA_{1c} medja fil-linja bażi kienet ta' 8.0 %.

L-istudju kien maħsub biex juri nuqqas ta' inferjorità għall-punt finali kardjovaskulari primarju li kien kompost mill-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari jew infart mijokardijaku (MI, *myocardial infarction*) mhux fatali jew puplesija mhux fatali (3P-MACE). Il-punt finali kompost tal-kliwi kien definit bħala mewt tal-kliwi jew marda tal-kliwi fl-aħħar stadju sostnuta jew tnaqqis sostnut ta' 40 % jew aktar fl-eGFR.

Wara segwitu medjan ta' 2.2 snin, linagliptin, meta miżjud mal-kura tas-soltu, ma ziedx ir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri jew avvenimenti b'riżultat tal-kliwi. Ma kien hemm l-ebda zieda fir-riskju ta' dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb li kien punt finali addizzjonali aġġudikat osservat meta mqabbel mal-kura tas-soltu mingħajr linagliptin f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2 (ara tabella 2).

Tabella 2 Riżultati kardjovaskulari u renali skont il-grupp ta' trattament fl-istudju CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Plaċebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95 %)
	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1 000 PY*	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1 000 PY*	
Numru ta' pazjenti	3 494		3 485		
Kompost CV primarju (Mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89, 1.17)**
Kompost sekondarju tal-kliwi (mewt tal-kliwi, ESRD, tnaqqis sostnut ta' 40 % fl-eGFR)	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04 (0.89, 1.22)
Mortalità minn kull kawża	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84, 1.13)
Mewt CV	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96 (0.81, 1.14)
Dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90 (0.74, 1.08)

* PY = patient years (snin ta' pazjent)

** Test dwar nuqqas ta' inferjorità biex juri li l-oghla limitu ta' CI ta' 95 % għall-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3

Fl-analiżi għall-progressjoni tal-albuminurja (bidla minn albuminurja normali għal mikro- jew makroalbuminurja, jew minn mikroalbuminurja għal makroalbuminurja) il-proporzjon ta' periklu stmat kien ta' 0.86 (CI ta' 95 % 0.78, 0.95) għal linagliptin kontra l-plaċebo.

Studju b'linagliptin dwar is-sigurtà kardjovaskulari (CAROLINA)

CAROLINA kien studju randomised fuq 6 033 pazjent b'dijabete tat-tip 2 bikrija u riskju CV miżjud jew komplikazzjonijiet stabbiliti li kienu ttrattati b'linagliptin 5 mg (3 023) jew glimepiride 1-4 mg (3 010) miżjuda ma' kura standard (inkluża terapija fl-isfond b'metformin fi 83 % tal-pazjenti) li fih kienu mmirati standards reġjonali għal HbA_{1c} u għal fatturi ta' riskju CV. L-età medja għall-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 64 sena u kienet tinkludi 2 030 (34 %) pazjent b'età ta' ≥ 70 sena. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 2 089 (35 %) pazjent b'mard kardjovaskulari u 1 130 (19 %) pazjent b'indeboliment tal-kliwi b'eGFR < 60 mL/min/1.73 m² fil-linja bażi. HbA_{1c} medja fil-linja bażi kienet ta' 7.15 %.

L-istudju kien maħsub biex juri nuqqas ta' inferjorità għall-punt finali kardjovaskulari primarju li kien kompost mill-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari jew infart mijokardijaku (MI, *myocardial infarction*) mhux fatali jew puplesija mhux fatali (3P-MACE).

Wara segwitu medjan ta' 6.25 sena, linagliptin ma ziedx ir-riskju ta' avvenimenti avversi

kardjovaskulari maġġuri (ara tabella 3) meta mqabbel ma' glimepiride. Ir-riżultati kienu konsistenti għal pazjenti ttrattati b' metformin jew mingħajru.

Tabella 3 Avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE, *major adverse cardiovascular events*) u mortalità skont il-grupp ta' trattament fl-istudju CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95 %)
	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Inċidenza kull 1 000 PY*	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Inċidenza kull 1 000 PY*	
Numru ta' pazjenti	3 023		3 010		
Kompost CV primarju (Mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)**
Mortalità minn kull kawża	308 (10.2)	16.8	336 (11.2)	18.4	0.91 (0.78, 1.06)
Mewt CV	169 (5.6)	9.2	168 (5.6)	9.2	1.00 (0.81, 1.24)
Dhul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb (HHF, <i>Hospitalization for heart failure</i>)	112 (3.7)	6.4	92 (3.1)	5.3	1.21 (0.92, 1.59)

* PY = patient years (snin ta' pazjent)

** Test dwar nuqqas ta' inferjorità biex juri li l-oġġla limitu ta' CI ta' 95 % għall-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3

Għall-perjodu kollu ta' trattament (żmien medjan bit-trattament 5.9 snin) ir-rata ta' pazjenti b' ipoglicemija moderata jew severa kienet ta' 6.5 % fuq linagliptin kontra 30.9 % fuq glimepiride, ipoglicemija severa seħħet f' 0.3 % tal-pazjenti fuq linagliptin kontra 2.2 % fuq glimepiride.

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' empagliflozin 10 mg b'żieda potenzjali fid-doża għal 25 mg jew linagliptin 5 mg darba kuljum ġew studjati fi tfal u adolexxenti b'età minn 10 snin sa 17-il sena b'T2DM fi studju double-blind, randomised, ikkontrollat bil-plaċebo, bi grupp parallel (DINAMO) fuq 26 ġimġha, b'perjodu ta' estensjoni tas-sigurtà tat-trattament attiv double-blind sa 52 ġimġha. Fil-linja bażi, l-HbA1c medja kienet ta' 8.03 %. Trattament b'linagliptin 5 mg ma pprovdix titjib sinifikanti fl-HbA1c. Id-differenza fit-trattament tal-bidla medja aġġustata fl-HbA1c wara 26 ġimġha bejn linagliptin u plaċebo kienet ta' -0.34 % (CI ta' 95 % -0.99, 0.30; p = 0.2935). Il-bidla medja aġġustata fl-HbA1c mil-linja bażi kienet ta' 0.33 % f'pazjenti ttrattati b'linagliptin u 0.68 % f'pazjenti ttrattati bi plaċebo (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' linagliptin kienet ikkaratterizzata b' mod estensiv f' individwi f' saħħithom u pazjenti b' dijabete tat-tip 2. Wara l-ġhoti mill-halq ta' doża ta' 5 mg lil voluntiera f' saħħithom jew pazjenti, linagliptin ġie assorbit malajr, b' konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max} medjan) li seħħew 1.5 sigħat wara d-doża.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' linagliptin jonqsu b' mod trifażiku b' half-life terminali twila (half-life terminali għal linagliptin ta' aktar minn 100 siegħa), li fil-biċċa l-kbira hija relatata mal-irbit saturabbli u qawwi ta' linagliptin ma' DPP-4 u ma tikkontribwixxix għall-akkumulazzjoni tal-prodott mediċinali. Il-half-life effettiva għall-akkumulazzjoni ta' linagliptin, kif stabbilit mill-ġhoti orali ta' doži multipli ta' 5 mg ta' linagliptin, hija ta' madwar 12-il siegħa. Wara l-ġhoti darba kuljum ta'

dożaġġ ta' 5 mg ta' linagliptin, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss jintlaħqu sat-tielet doża. L-AUC fil-plażma ta' linagliptin żdiedet b'madwar 33 % wara doži ta' 5 mg fi stat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża. Il-koeffiċjenti ta' varjazzjoni fl-individwi nfishom u bejn l-individwi għall-AUC ta' linagliptin kienu żgħar (12.6 % u 28.5 %, rispettivament). Minhabba t-twaħħil dipendenti fuq il-konċentrazzjoni ta' linagliptin ma' DPP-4, il-farmakokinetika ta' linagliptin ibbażata fuq l-esponiment totali mhijiex lineari; filfatt l-AUC tal-plażma totali ta' linagliptin żdiedet b'mod inqas minn proporzjonali mad-doża filwaqt li l-AUC mhux marbuta tizzied bejn wieħed u ieħor b'mod proporzjonali mad-doża. Il-farmakokinetika ta' linagliptin ġeneralment kienet simili f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete tat-tip 2.

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' linagliptin hija ta' madwar 30 %. L-ġhoti flimkien ta' ikla b'livell għoli ta' xaħam ma' linagliptin, tawwal iż-żmien biex jintlaħaq is- C_{max} b'saġhtejn u baxxa s- C_{max} bi 15 %, iżda ma għiet osservata l-ebda influwenza fuq l-AUC₀₋₇₂ siegħa. Ma huwa mistenni l-ebda effett klinikament rilevanti tat-tibdil fis- C_{max} u t- T_{max} ; għalhekk linagliptin jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Bħala riżultat tat-twaħħil mat-tessut, il-volum ta' distribuzzjoni apparenti medju fi stat fiss wara doża wahda ta' 5 mg ta' linagliptin ġol-vina għal persuni f'saħħithom huwa ta' madwar 1 110 litri, li jindika li linagliptin jiġi distribwit b'mod estensiv fit-tessut. It-twaħħil mal-proteini fil-plażma ta' linagliptin jiddependi mill-konċentrazzjoni, u jonqos minn madwar 99 % f'1 nmol/l għal 75-89 % f' ≥ 30 nmol/l, li jirrifletti saturazzjoni tat-twaħħil ma' DPP-4 maż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' linagliptin. F'konċentrazzjonijiet għolja, fejn DPP-4 ikun saturat għal kollox, 70-80 % ta' linagliptin kien imwaħħal ma' proteini oħra fil-plażma li mhumiex DPP-4, u għaldaqstant 30-20 % ma kienx imwaħħal fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Wara doża orali ta' [¹⁴C] linagliptin 10 mg, madwar 5 % tar-radjuattività għiet eliminata fl-awrina. Il-metabolizmu għandu rwol subordinat fl-eliminazzjoni ta' linagliptin. Metabolit ewlieni wieħed b'esponiment relattiv ta' 13.3 % ta' linagliptin fi stat fiss, ġie osservat u nstab li huwa farmakologikament inattiv u għaldaqstant ma jikkontribwixxix għall-attività impeditorja ta' DPP-4 fil-plażma ta' linagliptin.

Eliminazzjoni

Wara l-ġhoti ta' doża orali ta' [¹⁴C] linagliptin lil persuni f'saħħithom, madwar 85 % tar-radjuattività mogħtija għiet eliminata fl-ippurgar (80 %) jew fl-awrina (5 %) fi żmien 4 ijiem mid-dożaġġ. It-tneħħija mill-kliwi fi stat fiss kienet ta' madwar 70 mL/min.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Studju open label, b'doži multipli, twettaq biex jevalwa l-farmakokinetika ta' linagliptin (doża ta' 5 mg) f'pazjenti bi gradi varji ta' insuffiċjenza kronika tal-kliwi meta mqabbla ma' persuni f'saħħithom normali bħala kontroll. L-istudju kien jinkludi pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi kklassifikati fuq il-baži tat-tneħħija tal-kreatinina bħala ħafifa (50 sa < 80 mL/min), moderata (30 sa < 50 mL/min), u severa (< 30 mL/min), kif ukoll pazjenti b'ESRD fuq l-emodijalisi. Barra minn hekk, pazjenti b'T2DM u indeboliment sever tal-kliwi (< 30 mL/min), tqabblu ma' pazjenti b'T2DM b'funzjoni normali tal-kliwi. It-tneħħija tal-kreatinina tkejt minn kejl ta' 24 siegħa tat-tneħħija tal-kreatinina fl-awrina, jew kienet stmata minn kreatinina fis-serum ibbażat fuq il-formula ta' Cockcroft-Gault. $CrCl = (140 - \text{età}) \times \text{piż}/72 \times \text{kreatinina fis-serum} [\times 0.85 \text{ għan-nisa}]$, fejn l-età hija fi snin, il-piż f'kg, u l-kreatinina fis-serum hija f'mg/dL. Taħt kondizzjonijiet fi stat fiss, l-esponiment ta' linagliptin f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-kliwi kien komparabbli għal dak ta' persuni f'saħħithom. F'indeboliment moderat tal-kliwi, għiet osservata żieda moderata fl-esponiment ta' madwar 1.7 darbiet meta mqabbla mal-kontroll. L-esponiment f'pazjenti b'T2DM b'RI sever żdied b'madwar 1.4 darbiet meta mqabbel ma' pazjenti b'T2DM b'funzjoni normali tal-kliwi. It-tbassir fi stat fiss għall-AUC ta' linagliptin f'pazjenti b'ESRD indika esponiment komparabbli għal dak ta'

pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi. Barra minn hekk, linagliptin mhuwiex mistenni li jitnehha bi grad terapewtikament sinifikanti permezz ta' emodijalisi jew dijalisi peritoneali. Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ta' linagliptin mhu meħtieġ f'pazjenti bi kwalunkwe grad ta' insuffiċjenza tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti mhux dijabetiċi b'insuffiċjenza ħafifa, moderata u severa tal-fwied (skont il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh), l-AUC u s-C_{max} medji ta' linagliptin kienu simili għal kontrolli mqabbla f'saħħithom wara l-ghoti ta' dozi multipli ta' 5 mg ta' linagliptin. L-ebda aġġustament fid-dożaġġ għal linagliptin mhu propost għal pazjenti dijabetiċi b'indeboliment ħafif, moderat jew sever tal-fwied.

Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI, Body Mass Index)

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ibbażat fuq il-BMI. Il-BMI ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' linagliptin abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* minn fażi I u fażi II. Il-provi kliniċi ta' qabel l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq twettqu sa BMI ekwivalenti għal 40 kg/m².

Sess tal-persuna

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ abbażi tas-sess tal-persuna. Is-sess tal-persuna ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' linagliptin ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* minn fażi I u fażi II.

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ibbażat fuq l-età sa 80 sena, għax l-età ma kellha l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' linagliptin abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' *data* minn fażi I u fażi II. Persuni aktar anzjani (65 sa 80 sena, l-ixjeħ pazjent kellu 78 sena) kellhom konċentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma komparabbli meta mqabbla ma' persuni iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju pedjatriku ta' fażi II eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' 1 mg u 5 mg linagliptin fi tfal u adolexxenti b'età ta' ≥ 10 snin sa < 18-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-risponsi farmakokinetiċi u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' dawk li nstabu f'individwi adulti. Linagliptin 5 mg wera superjorità fuq 1 mg fir-rigward tal-inqas inibizzjoni ta' DPP-4 (72 % vs 32 %, $p = 0.0050$) u tnaqqis numerikament akbar fir-rigward tal-bidla medja aġġustata mil-linja bażi f'HbA_{1c} (-0.63 % vs -0.48 %, n.s.). Minhabba n-natura limitata tas-sett ta' *data* r-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

Studju pedjatriku ta' fażi III eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika (bidla fl-HbA_{1c} mil-linja bażi) ta' 5 mg linagliptin fit-tfal u l-adolexxenti b'età minn 10 snin sa 17-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-relazzjoni osservata bejn l-esponiment u r-rispons b'mod ġenerali kienet komparabbli bejn pazjenti pedjatriċi u adulti, iżda fit-tfal huwa mistenni effett iżgħar tal-mediċina. L-ghoti orali ta' linagliptin wassal għal esponiment fil-medda osservata f'pazjenti adulti. Il-konċentrazzjonijiet medji ġeometriċi l-aktar baxxi osservati u l-konċentrazzjonijiet medji ġeometriċi 1.5 sigħat wara l-ghoti (li jirrappreżentaw konċentrazzjoni madwar t_{max}) fi stat fiss kienu ta' 4.30 nmol/L u 12.6 nmol/L, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet korrispondenti fil-plażma f'pazjenti adulti kienu ta' 6.04 nmol/L u 15.1 nmol/L.

Razza

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ abbażi tar-razza. Ir-razza ma kellha l-ebda effett ovvju fuq il-konċentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma abbażi ta' analiżi komposta ta' *data* farmakokinetika disponibbli, li tinkludi pazjenti ta' oriġini Kawkasa, Ispanika, Afrikana, u Asjatika. Flimkien ma' dan, instab li l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' linagliptin kienu simili fi studji apposta ta' fażi I fuq voluntiera f'saħħithom Ġappuniżi, Ċiniżi u Kawkasi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Il-fwied, il-kliewi u l-passaġġ gastrointestinali huma l-organi prinċipali fil-mira ta' tossiċità fil-ġrieden u fil-firien b'dożi ripetuti ta' linagliptin ta' aktar minn 300 darba l-esponiment uman.

Fil-firien, l-effetti fuq l-organi riproduttivi, it-tirojde u l-organi limfojdi ġew osservati f'livell ta' aktar minn 1 500 darba tal-esponiment uman. Reazzjonijiet psewdoallergiċi qawwija ġew osservati fil-klieb b'dożi medji, li b'mod sekondarju kkawżaw tibdil kardjovaskulari, li kien ikkunsidrat li huwa speċifiku għall-klieb. Il-fwied, il-kliewi, l-istonku, l-organi riproduttivi, it-timu, il-milsa, u l-glandoli limfatiċi kienu organi fil-mira ta' tossiċità f'xadini Cynomolgus f'aktar minn 450 darba l-esponiment uman. F'aktar minn 100 darba l-esponiment uman, irritazzjoni fl-istonku kienet l-osservazzjoni maġġuri f'dawn ix-xadini.

Linagliptin u l-metabolit ewlieni tiegħu ma wrewx potenzjal ġenotossiku.

Studji li damu sentejn dwar il-karċinogeneċità orali fil-firien u l-ġrieden ma żvelaw l-ebda evidenza ta' karċinogeneċità fil-firien jew fil-ġrieden irġiel. Incidenza oġhla b'mod sinifikanti ta' limfomi malinni fi ġrieden nisa biss bl-oġhla doża (> 200 darba l-esponiment uman) mhijiex ikkunsidrata rilevanti għall-bnedmin (spjegazzjoni: mhux relatata mat-trattament iżda minħabba incidenza varjabbli hafna fl-isfond). Ibbażat fuq dawn l-istudji, m'hemm l-ebda tħassib għal karċinogeneċità fil-bniedem.

L-NOAEL għal fertilità, żvilupp bikri embrijoniku u teratoġenicità fil-firien ġie deċiż li jkun ta' > 900 darba l-esponiment uman. L-NOAEL għal tossiċità materna, embriju-fetali, u tal-frieħ fil-firien kienet ta' 49 darba l-esponiment uman. L-ebda effett teratoġeniku ma ġie osservat fil-fniek f'> 1 000 darba l-esponiment uman. NOAEL ta' 78 darba l-esponiment uman inkiseb għal tossiċità embriju-fetali fil-fniek, u għal tossiċità materna l-NOAEL kien ta' 2.1 darbiet l-esponiment uman. Għalhekk, huwa kkunsidrat li mhux mistenni li linagliptin jaffettwa r-riproduzzjoni f'esponimenti terapewtiċi fil-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Mannitol

Pregelatinised starch (maize)

Maize starch

Copovidone

Magnesium stearate

Kisja b'rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Talc

Macrogol (6000)

Iron oxide aħmar (E172)

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji perforati b'doża waħda tal-alu/alu f'kaxxi tal-kartun li jkun fihom 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 u 120 × 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 24 t' Awwissu, 2011
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Marzu 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trajenta 5 mg pilloli miksija b'rita
linagliptin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 5 mg ta' linagliptin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 × 1 pilloli miksija b'rita
14 × 1-il pillola miksija b'rita
28 × 1 pillola miksija b'rita
30 × 1 pillola miksija b'rita
56 × 1 pillola miksija b'rita
60 × 1 pillola miksija b'rita
84 × 1 pillola miksija b'rita
90 × 1 pillola miksija b'rita
98 × 1 pillola miksija b'rita
100 × 1 pillola miksija b'rita
120 × 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Trajenta 5 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – *DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM*

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI (PERFORATI)**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Trajenta 5 mg pilloli
linagliptin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Trajenta 5 mg pilloli miksjija b'rita linagliptin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Trajenta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trajenta
3. Kif għandek tiehu Trajenta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Trajenta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Trajenta u għalxiex jintuża

Trajenta fih is-sustanza attiva linagliptin li tappartjeni għal grupp ta' mediċini msejha "anti-dijabetiċi orali". Mediċini anti-dijabetiċi orali jintużaw għat-trattament ta' livelli għolja ta' zokkor fid-demm. Jaħdmu billi jgħinu lill-gisem inaqqas il-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek.

Trajenta jintuża għal 'dijabete tat-tip 2' f'persuni adulti, jekk il-marda ma tkunx tista' tiġi kkontrollata b'mod adegwat b'mediċina waħda kontra d-dijabete li tittiehed mill-halq (metformin jew sulphonylureas) jew b'dieta u eżerċizzju waħedhom. Trajenta jista' jintuża flimkien ma' mediċini oħrajn kontra d-dijabete eż. metformin, sulphonylureas (eż. glimepiride, glipizide), empagliflozin, jew insulina.

Huwa importanti li tkompli ssegwi l-parir dwar id-dieta u l-eżerċizzju li jkun tak it-tabib jew l-infermiera tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Trajenta

Tihux Trajenta

- jekk inti allergiku għal linagliptin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Trajenta jekk:

- għandek dijabete tat-tip 1 (gismek ma jipproduċi l-ebda insulina) jew ketoacidozi dijabetika (kumplikazzjoni tad-dijabete b'livell għoli ta' zokkor fid-demm, telf ta' piż ta' malajr, nawsja jew rimettar). Trajenta m'għandux jintuża għat-trattament ta' dawn il-kundizzjonijiet.
- qed tiehu mediċina kontra d-dijabete magħrufa bħala 'sulphonylurea' (eż. glimepiride, glipizide), it-tabib għandu mnejn ikun jixtieq li jnaqqas id-doża tiegħek ta' sulphonylurea meta teħodha flimkien ma' Trajenta sabiex tevita li l-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek jinżel wisq.
- kellek reazzjonijiet allergiċi għal kwalunkwe mediċini oħrajn li tiehu biex tikkontrolla l-ammont ta' zokkor fid-demm tiegħek.
- għandek jekk kellek mard tal-frixa.

Jekk għandek sintomi ta' pankreatite akuta, bħal ugiġh persistenti, sever fl-istonku (uġiġh ta' żaqq), għandek tikkonsulta lit-tabib tiegħek.

Jekk tiltaqa' ma' nfafet fuq il-ġilda, dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni msejha pemfigojd bulluża. It-tabib tiegħek jista' jitolbok twaqqaf Trajenta.

Lezjonijiet fil-ġilda kkawżati mid-dijabete huma kumplikazzjoni komuni tad-dijabete. Inti avżat biex issegwi r-rakkomandazzjonijiet għall-kura tal-ġilda u tas-saqajn li tingħata mit-tabib jew mill-infermiera tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Trajenta mhuwiex rakkomandat għat-tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena. Mhuwiex effettiv fit-tfal u l-adolexxenti bejn l-etajiet ta' 10 snin u 17-il sena. Mhux magħruf jekk din il-medicina hijiex sigura u effettiva meta tintuża fi tfal iżgħar minn 10 snin.

Mediċini oħra u Trajenta

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għandek għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini li jkun fihom xi waħda mis-sustanzi attivi li ġejjin:

- Carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin. Dawn jistgħu jintużaw biex jikkontrollaw aċċessjonijiet jew ugiġh kroniku.
- Rifampicin. Dan huwa antibijotiku li jintuża għat-trattament ta' infezzjonijiet bħal tuberkulosi.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

Mhux magħruf jekk Trajenta jikkawżax ħsara lit-tarbija li għadha ma twelditx. Għalhekk, aħjar tevita li tuża Trajenta jekk inti tqila.

Mhux magħruf jekk Trajenta jgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. It-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/tastjenix mit-terapija ta' Trajenta.

Sewqan u thaddim ta' magni

Trajenta m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

It-tehid ta' Trajenta flimkien ma' mediċini msejha sulphonylureas u/jew insulina jista' jikkawża livelli baxxi żżejjed ta' zokkor fid-dem (ipoglicemija), li jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni jew li taħdem mingħajr ma tpoġġi saqajk fis-sod. Madankollu, jista' jkun rakkomandat ittestjar aktar frekwenti tal-glucose fid-dem biex timminimizza r-riskju ta' ipoglicemija, b'mod speċjali meta Trajenta jiġi kkombinat ma' sulphonylurea u/jew mal-insulina.

3. Kif għandek tieħu Trajenta

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Trajenta hija ta' pillola waħda ta' 5 mg darba kuljum.

Tista' tieħu Trajenta mal-ikel jew fuq stonku vojta.

It-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal Trajenta flimkien ma' medicina oħra kontra d-dijabete li tittiehed mill-ħalq. Ftakar biex tieħu l-mediċini kollha kif indikat mit-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għas-saħħa tiegħek.

Jekk tiehu Trajenta aktar milli suppost

Jekk tiehu Trajenta aktar milli suppost, kellew lil tabib immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Trajenta

- Jekk tinsa tiehu doża ta' Trajenta, hudha hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk ikun kważi wasal il-ħin għad-doża li jmiss, aqbez id-doża li tkun insejt.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Qatt m'għandek tiehu żewġ doži fl-istess jum.

Jekk tieqaf tiehu Trajenta

Tiqafx tiehu Trajenta qabel ma titkellem mat-tabib tiegħek. Il-livelli taz-zokkor fid-demw tiegħek jistgħu jizdiedu meta tieqaf tiehu Trajenta.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi sintomi jehtieġu attenzjoni medika immedjata

Għandek tieqaf tiehu Trajenta u tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok is-sintomi li ġejjin ta' zokkor baxx fid-demw: roġħda, għaraq, ansjetà, vista m'cajpra, tnevmim fix-xufftejn, sfurija, tibdil fil-burdata jew konfużjoni (ipoglicemija). L-ipoglicemija (frekwenza: komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10) hija effett sekondarju identifikat meta Trajenta jittiehed flimkien ma' metformin u sulphonylurea.

Xi pazjenti kellhom reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva; frekwenza mhux komuni, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 100) waqt li kienu qed jieħdu Trajenta waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete, li jistgħu jkunu serji, li jinkludu tharhir u qtugh ta' nifs (reattività eċċessiva tal-bronki; frekwenza mhux magħrufa, ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli). Xi pazjenti kellhom raxx (frekwenza mhux komuni), ħorriqija (urtikarja; frekwenza rari, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 1 000), u nefha tal-wieċ, xufftejn, ilsien, u griżmejn li tista' tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibla' (angjoedima; frekwenza rari). Jekk ikollok kwalunkwe mis-sinjali ta' mard imsemmija hawn fuq, għandek tieqaf tiehu Trajenta u ċċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal mediċina biex jitratta r-reazzjoni allergika tiegħek u mediċina differenti għad-dijabete tiegħek.

Xi pazjenti kellhom infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite; frekwenza rari, tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 1 000) waqt li kienu qed jieħdu Trajenta waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete.

Għandek TIEQAF tiehu Trajenta u tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Uġiġħ sever u persistenti fiż-żaqq (fiż-żona tal-istonku) li jista' jasal sa dahrek, kif ukoll nawsja u rimettar, għax dan jista' jkun sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite).

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qed jieħdu Trajenta waħdu jew flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament tad-dijabete:

- Komuni: livell ta' lipase fid-demw miżjud.
- Mhux komuni: infjammazzjoni fl-immieher jew fil-griżmejn (nażofaringite), sogħla, stitikezza (flimkien mal-insulina), zieda fil-livell ta' amylase fid-demw.
- Rari: infafet fil-ġilda (pemfigojd bulluża).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi

xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Trajenta

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u fuq il-kaxxa tal-kartun wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

Tużax Trajenta jekk il-pakkett ikun fih il-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Trajenta

- Is-sustanza attiva hi linagliptin
Kull pillola miksija b'rita (pillola) fiha 5 mg ta' linagliptin
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma
Qalba tal-pillola: Mannitol, pregelatinised starch (maize), maize starch, copovidone, magnesium stearate
Kisja b'rita: Hypromellose, titanium dioxide (E171), talc, macrogol (6000), iron oxide aħmar (E172)

Kif jidher Trajenta u l-kontenut tal-pakkett

- Trajenta 5 mg pilloli għandhom dijametru ta' 8 mm, huma tondi, ta' lewn aħmar ċar u huma miksija b'rita, imnaqqxa b'"D5" fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim fuq in-naħa l-oħra.
- Trajenta huwa disponibbli f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda. Id-daqsijiet tal-pakkett huma 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 u 120 × 1 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentanti lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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 Α.Ε.
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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.