

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Trajenta 5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 5 mg linagliptínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Okrúhla, bledočervená filmom obalená tableta s priemerom 8 mm s vyrazeným „D5“ na jednej strane a logom Boehringer Ingelheim na strane druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Trajenta je indikovaná na liečbu dospelých s diabetom mellitus 2. typu ako podporná liečba k diéte a pohybovej aktivite na zlepšenie kontroly glykémie:

ako monoterapia

- ak sa metformín považuje z dôvodu neznášanlivosti za nevhodný alebo ak je kontraindikovaný z dôvodu poruchy funkcie obličiek,

ako kombinovaná liečba

- v kombinácii s inými liekmi na liečbu diabetu, vrátane inzulínu, ak tieto neposkytujú dostatočnú kontrolu glykémie (dostupné údaje o rôznych kombináciách nájdete v častiach 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka linagliptínu je 5 mg jedenkrát denne. Keď sa linagliptín pridá k metformínu, dávka metformínu sa má zachovať a linagliptín sa má podávať súbežne.

Ak sa linagliptín používa v kombinácii so sulfonylmočovinou alebo s inzulínom, na zníženie rizika hypoglykémie možno zvážiť nižšiu dávku sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky linagliptínu.

Porucha funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie naznačujú, že u pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky, avšak s takýmito pacientmi chýbajú klinické skúsenosti.

Staršie osoby

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Účinnosť u pediatrických pacientov vo veku od 10 do 17 rokov (pozri časti 4.8, 5.1 a 5.2) nebola v klinickom skúšaní preukázaná. Preto sa liečba detí a dospievajúcich linagliptínom neodporúča. Linagliptín sa neskúmal u pediatrických pacientov vo veku menej ako 10 rokov.

Spôsob podávania

Tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek počas dňa. Ak sa vynechá dávka, má sa užiť hneď, ako si pacient spomenie. V ten istý deň sa nemá užiť dvojnásobná dávka.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Linagliptín nemajú používať pacienti s diabetom mellitus 1. typu alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Hypoglykémia

Samotný linagliptín vykazoval frekvenciu výskytu hypoglykémie porovnateľnú s placebom. V klinických skúšaníach s linagliptínom ako súčasťou kombinovanej liečby s liekmi, o ktorých nie je známe, že vyvolávajú hypoglykémiu (metformín), sa s linagliptínom hlásili podobné miery výskytu hypoglykémie ako boli miery výskytu u pacientov užívajúcich placebo.

Ak sa linagliptín pridal k sulfonylmočovine (základná liečba s metformínom), frekvencia výskytu hypoglykémie bola zvýšená v porovnaní s placebom (pozri časť 4.8).

Pre deriváty sulfonylmočoviny a inzulín je známe, že spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa odporúča opatrnosť, ak sa linagliptín používa v kombinácii so sulfonylmočovinou a/alebo inzulínom. Možno zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.2).

Akútna pankreatitída

Používanie inhibítorov DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. U pacientov užívajúcich linagliptín boli pozorované prípady akútnej pankreatitídy. V štúdií kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti (CARMELINA) s mediánom obdobia sledovania 2,2 rokov, bola uznaná akútna pankreatitída hlásená u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom a u 0,1 % pacientov užívajúcich placebo. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liečba Trajentou prerušiť. Ak sa akútna pankreatitída potvrdí, Trajenta sa nemá začať podávať opätovne. U pacientov s anamnézou pankreatitídy sa má postupovať s opatrnosťou.

Bulózny pemfigoid

U pacientov užívajúcich linagliptín bol pozorovaný bulózny pemfigoid. V štúdií CARMELINA bol bulózny pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a nebol hlásený u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo. Ak existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, má sa liečba Trajentou prerušiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hodnotenie interakcií *in vitro*

Linagliptín je slabý kompetitívny a na základe mechanizmu slabý až stredne silný inhibítor CYP izoenzýmu CYP3A4, avšak neinhibuje iné CYP izoenzýmy. Nie je induktorom CYP izoenzýmov. Linagliptín je substrát P-glykoproteínu a s nízkou účinnosťou inhibuje transport digoxínu sprostredkovaný P-glykoproteínom. Na základe týchto výsledkov a interakčných štúdií *in vivo* sa považuje za nepravdepodobné, že linagliptín spôsobuje interakcie s inými substrátmi P-gp.

Hodnotenie interakcií *in vivo*

Účinky iných liekov na linagliptín

Klinické údaje popísané nižšie naznačujú, že riziko klinicky významných interakcií pri súbežnom podávaní liekov je nízke.

Rifampicín: opakované súbežné podávanie 5 mg linagliptínu s rifampicínom, silným induktorom P-glykoproteínu a CYP3A4, viedlo k poklesu AUC o 39,6 % a C_{max} o 43,8 % linagliptínu v rovnovážnom stave a asi k 30 % poklesu inhibície DPP-4 pri minimálnej koncentrácii. Preto nemožno dosiahnuť úplnú účinnosť linagliptínu v kombinácii so silnými induktormi P-gp, najmä ak sa podávajú dlhodobo. Súbežné podávanie s inými silnými induktormi P-glykoproteínu a CYP3A4, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín, sa neskúmalo.

Ritonavir: súbežné podanie jednorazovej perorálnej dávky 5 mg linagliptínu a opakovaných perorálnych dávok 200 mg ritonaviru, silného inhibítora P-glykoproteínu a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptínu približne dvojnásobne a C_{max} trojnásobne. Koncentrácie neviazaného liečiva, ktoré sú pri terapeutickej dávke linagliptínu zvyčajne menšie než 1 %, boli po súbežnom podaní ritonaviru zvýšené 4 až 5-násobne. Simulácie plazmatických koncentrácií linagliptínu v rovnovážnom stave s ritonavírom a bez ritonaviru ukázali, že zvýšenie expozície nebude spojené so zvýšenou akumuláciou. Tieto zmeny vo farmakokinetike linagliptínu sa nepovažovali za klinicky významné. Preto sa nepredpokladajú klinicky významné interakcie s inými inhibítormi P-glykoproteínu/CYP3A4.

Metformín: súbežné podávanie opakovaných dávok 850 mg metformínu trikrát denne s 10 mg linagliptínu jedenkrát denne klinicky významne nezmenilo farmakokinetiku linagliptínu u zdravých dobrovoľníkov.

Deriváty sulfonylmočoviny: farmakokinetika 5 mg linagliptínu v rovnovážnom stave sa nezmenila pri súbežnom podaní jednorazovej dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu).

Účinky linagliptínu na ďalšie lieky

V klinických štúdiách, ako sú popísané nižšie, nemal linagliptín žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, warfarínu, digoxínu alebo perorálnych kontraceptív, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o nízkej pravdepodobnosti vzniku liekových interakcií so substrátmi CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoproteínu a organického kationového transportéra (OCT).

Metformín: súbežné podávanie opakovaných denných dávok 10 mg linagliptínu s 850 mg metformínu, substrátu OCT, nemalo žiadny významný účinok na farmakokinetiku metformínu u zdravých dobrovoľníkov. Preto linagliptín nie je inhibítorom transportu sprostredkovaného OCT.

Deriváty sulfonylmočoviny: súbežné podávanie opakovaných perorálnych dávok 5 mg linagliptínu a jednorazovej perorálnej dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu) viedlo ku klinicky nevýznamnej redukcii AUC aj C_{max} glibenklamidu o 14 %. Keďže je glibenklamid primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2C9, tieto údaje podporujú aj záver, že linagliptín nie je inhibítorom CYP2C9. Klinicky významné interakcie sa neočakávajú s inými derivátmi sulfonylmočoviny (napr. glipizid, tolbutamid a glimepirid), ktoré sú, ako glibenklamid, primárne eliminované prostredníctvom CYP2C9.

Digoxín: súbežné podávanie opakovaných denných dávok 5 mg linagliptínu s opakovanými dávkami 0,25 mg digoxínu nemalo žiadny účinok na farmakokinetiku digoxínu u zdravých dobrovoľníkov. Preto linagliptín *in vivo* nie je inhibítorom transportu sprostredkovaného P-glykoproteínom.

Warfarín: opakované denné dávky 5 mg linagliptínu nezmenili farmakokinetiku S(-) alebo R(+) warfarínu, substrátu CYP2C9, podaného ako jednorazová dávka.

Simvastatín: opakované denné dávky linagliptínu mali minimálny účinok na farmakokinetiku simvastatínu, senzitivného substrátu CYP3A4, v rovnovážnom stave u zdravých dobrovoľníkov. Po podaní supratherapeutickej dávky 10 mg linagliptínu súbežne so 40 mg simvastatínu denne počas 6 dní sa zvýšila plazmatická AUC simvastatínu o 34 % a plazmatická C_{max} o 10 %.

Perorálne kontraceptíva: súbežné podávanie 5 mg linagliptínu nezmenilo farmakokinetiku levonorgestrelu ani etinylestradiolu v rovnovážnom stave.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Používanie linagliptínu sa u gravidných žien neskúmalo. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je lepšie sa vyhnúť užívaniu linagliptínu počas gravidity.

Dojčenie

Dostupné farmakokinetické údaje u zvierat preukázali vylučovanie linagliptínu/metabolitov do mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu linagliptínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne štúdie o účinku linagliptínu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Linagliptín nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť upozornení na riziko hypoglykémie, najmä pri kombinácii so sulfonfylmočovinou a/alebo inzulínom.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

V súhrnnej analýze placebom kontrolovaných klinických skúšaní bola celková frekvencia výskytu nežiaducich udalostí u pacientov, ktorí dostávali placebo podobná ako pri 5 mg linagliptínu (63,4 % oproti 59,1 %). Prerušenie liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bolo vyššie u pacientov, ktorí dostávali placebo v porovnaní s 5 mg linagliptínu (4,3 % oproti 3,4 %).

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola „hypoglykémia“, ktorá sa pozorovala pri trojkombinácii linagliptínu s metformínom a sulfonfylmočovinou, 14,8 % oproti 7,6 % pri placebe.

V placebom kontrolovaných štúdiách sa u 4,9 % pacientov vyskytla „hypoglykémia“ ako nežiaduca reakcia pri linagliptíne. Z toho bolo 4,0 % miernych a 0,9 % bolo stredne závažných a 0,1 % boli klasifikované ako závažné z hľadiska intenzity. Pankreatitída sa hlásila častejšie u pacientov randomizovaných na linagliptín (7 udalostí u 6 580 pacientov dostávajúcich linagliptín oproti 2 udalostiam u 4 383 pacientov dostávajúcich placebo).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V dôsledku vplyvu základnej liečby na nežiaduce reakcie (napr. na hypoglykémiu) sa nežiaduce reakcie analyzovali na základe príslušných režimov liečby (monoterapia, prídavná liečba k metformínu, prídavná liečba k metformínu a sulfonfylmočovine a prídavná liečba k inzulínu).

Placebom kontrolované štúdie zahŕňali štúdie, kde sa linagliptín podával buď ako

- monoterapia s krátkodobým trvaním do 4 týždňov,
- monoterapia s trvaním ≥ 12 týždňov,
- prídavná liečba k metformínu,
- prídavná liečba k metformínu a sulfonfylmočovine,
- prídavná liečba k metformínu a empagliflozínu,
- prídavná liečba k inzulínu s metformínom alebo bez neho.

Nežiaduce reakcie klasifikované podľa triedy orgánových systémov a preferovaných termínov MedDRA hlásené u pacientov, ktorí v dvojito zaslepených štúdiách dostávali 5 mg linagliptínu ako monoterapiu alebo ako prídavnú liečbu, sú uvedené v tabuľke nižšie (pozri tabuľku 1).

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali linagliptín 5 mg denne vo forme monoterapie alebo ako prídavok k terapiám v klinickom skúšaní alebo na základe skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov Nežiaduca reakcia	Frekvencia nežiaducej reakcie
Infekcie a nákazy	
Nazofaryngitída	menej časté
Poruchy imunitného systému	
Precitlivenosť (napríklad hyperreaktivita priedušiek)	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
Hypoglykémia ¹	veľmi časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Kašeľ	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Pankreatitída	zriedkavé [#]
Zápcha ²	menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Angioedém*	zriedkavé
Urtikária*	zriedkavé
Vyrážka*	menej časté
Bulózny pemfigoid	zriedkavé [#]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Zvýšená hladina amylázy	menej časté
Zvýšená hladina lipázy**	časté

* Na základe skúseností po uvedení lieku na trh

** Na základe zvýšenia hladiny lipázy $> 3 \times \text{ULN}$ pozorovaného v klinických skúšaníach

[#] Na základe štúdie kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA), pozri tiež nižšie

¹ Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii s metformínom a sulfonylmočovinou

² Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii s inzulínom

Štúdia kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)

V štúdiu CARMELINA sa hodnotila kardiovaskulárna a renálna bezpečnosť linagliptínu oproti placebo u pacientov s diabetom mellitus 2. typu a so zvýšeným kardiovaskulárnym (KV) rizikom, ktoré bolo potvrdené makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením stanoveným v anamnéze (pozri časť 5.1). V štúdiu bolo zahrnutých 3 494 pacientov liečených linagliptínom (5 mg) a 3 485 pacientov užívajúcich placebo. Obe liečby boli pridané k štandardnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre hodnoty HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Celková frekvencia výskytu nežiaducich udalostí a závažných nežiaducich udalostí u pacientov dostávajúcich linagliptín bola podobná ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Údaje o bezpečnosti z tejto štúdie boli v súlade s predchádzajúcim známym profilom bezpečnosti linagliptínu.

V liečenej populácii boli u 3,0 % pacientov užívajúcich linagliptín a u 3,1 % pacientov užívajúcich placebo hlásené závažné hypoglykemické udalosti (vyžadujúce pomoc). Medzi pacientmi, ktorí používali sulfonylmočovinu ako základnú liečbu, bola frekvencia výskytu závažnej hypoglykémie 2,0 % u pacientov liečených linagliptínom a 1,7 % u pacientov užívajúcich placebo. Medzi pacientmi, ktorí používali inzulín ako základnú liečbu, bola frekvencia výskytu závažnej hypoglykémie 4,4 %

u pacientov liečených linagliptínom a 4,9 % u pacientov užívajúcich placebo.

V celkovom období sledovania štúdie bola uznaná akútna pankreatitída hlásená u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom a u 0,1 % pacientov užívajúcich placebo.

V štúdií CARMELINA bol bulózný pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo.

Pediatrická populácia

Celkovo bol v klinických skúšaní u pediatrických pacientov s diabetom mellitus 2. typu vo veku od 10 do 17 rokov bezpečnostný profil linagliptínu podobný tomu, ktorý sa pozoroval u dospelých populácie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Počas kontrolovaných klinických skúšaní so zdravými jedincami sa celkovo dobre tolerovali jednorazové dávky do 600 mg linagliptínu (čo zodpovedá 120-násobku odporúčanej dávky). U ľudí nie sú žiadne skúsenosti s dávkami nad 600 mg.

Liečba

V prípade predávkovania je odôvodnené uplatniť bežné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, použiť klinické monitorovanie a ak je to potrebné, klinické opatrenia v nemocnici.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inhibítory dipeptidyl 4 (DPP-4) peptidázy, ATC kód: A10BH05.

Mechanizmus účinku

Linagliptín je inhibítor enzýmu DPP-4 (dipeptidylpeptidáza 4, EC 3.4.14.5), enzýmu, ktorý sa podieľa na inaktivácii inkretínových hormónov GLP-1 a GIP (glukagónu podobný peptid-1, inzulínotropný polypeptid závislý na glukóze). Tieto hormóny sa rýchlo rozkladajú enzýmom DPP-4. Obe inkretínové hormóny sú zapojené do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Inkretíny sa vylučujú pri nízkej bazálnej hladine počas dňa a hladiny stúpajú bezprostredne po požití jedla. GLP-1 a GIP zvyšujú biosyntézu a sekréciu inzulínu z pankreatických beta buniek v prítomnosti normálnych alebo zvýšených hladín glukózy v krvi. Okrem toho GLP-1 znižuje aj sekréciu glukagónu z pankreatických alfa buniek, čo vedie k zníženiu výdaja glukózy pečeňou. Linagliptín sa veľmi účinne reverzibilným spôsobom viaže na DPP-4, a tak vedie k trvalému zvýšeniu a predĺženiu hladín aktívneho inkretínu. Linagliptín zvyšuje sekréciu inzulínu v závislosti od glukózy a znižuje sekréciu glukagónu, čo vedie k celkovému zlepšeniu glukózovej homeostázy. Linagliptín sa selektívne viaže na DPP-4 a vykazuje > 10 000-násobnú selektivitu oproti aktivite DPP-8 alebo DPP-9 *in vitro*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa vykonalo 8 randomizovaných kontrolovaných klinických skúšaní fázy III, ktoré zahŕňali 5 239 pacientov s diabetom mellitus 2. typu, z nich 3 319 sa liečilo linagliptínom. Tieto štúdie zahŕňali 929 pacientov vo veku 65 rokov a starších, ktorí sa liečili linagliptínom. Bolo zahrnutých aj 1 238 pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek

a 143 pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, ktorí sa liečili linagliptínom. Linagliptín podávaný jedenkrát denne viedol ku klinicky významným zlepšeniam kontroly glykémie bez klinicky významnej zmeny telesnej hmotnosti. Zníženie hodnoty glykozylovaného hemoglobínu A_{1c} (HbA_{1c}) bolo v rámci rôznych podskupín zahŕňajúcich pohlavie, vek, poruchu funkcie obličiek a index telesnej hmotnosti (*body mass index*, BMI) podobné. Vyššia východisková hodnota HbA_{1c} sa spájala s väčším poklesom hodnoty HbA_{1c}. V súhrnných štúdiách bol významný rozdiel v znížení hodnoty HbA_{1c} medzi ázijskými pacientmi (0,8 %) a pacientmi bielej farby pleti (0,5 %).

Linagliptín ako monoterapia u pacientov nespôsobilých na podávanie metformínu

Účinnosť a bezpečnosť monoterapie linagliptínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 24 týždňov. Liečba linagliptínom 5 mg jedenkrát denne priniesla významné zlepšenie hodnoty HbA_{1c} (-0,69 % zmena v porovnaní s placebom) u pacientov s východiskovou hodnotou HbA_{1c} približne 8 %. Linagliptín preukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (*fasting plasma glucose*, FPG) a postprandiálnej glukózy (*post-prandial glucose*, PPG) po 2 hodinách v porovnaní s placebom. Pozorovaná frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 18 týždňov sa hodnotila účinnosť a bezpečnosť monoterapie linagliptínom aj u pacientov, u ktorých nie je vhodná liečba metformínom z dôvodu intolerancie alebo je kontraindikovaná z dôvodu poruchy funkcie obličiek. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA_{1c} (-0,57 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,09 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebom. Pozorovaná frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

Linagliptín ako prídavná liečba k liečbe metformínom

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu v kombinácii s metformínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s trvaním 24 týždňov. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA_{1c} (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a postprandiálnej glukózy (PPG) po 2 hodinách v porovnaní s placebom. Pozorovaná frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

Linagliptín ako prídavná liečba ku kombinovanej liečbe metformínom a sulfonylmočovinou

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti linagliptínu 5 mg v porovnaní s placebom sa vykonala placebom kontrolovaná štúdia s trvaním 24 týždňov u pacientov nedostatočne liečených kombináciou metformínu a sulfonylmočoviny. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA_{1c} (-0,62 % zmena v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,14 %. Linagliptín ukázal u pacientov aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a postprandiálnej (PPG) glukózy po 2 hodinách v porovnaní s placebom.

Linagliptín ako prídavná liečba ku kombinovanej liečbe metformínom a empagliflozínom

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a empagliflozínom (10 mg (n = 247) alebo 25 mg (n = 217)) 24-týždňová liečba prídavnou liečbou 5 mg linagliptínu poskytla upravené priemerné poklesy hodnôt HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote o -0,53% (významný rozdiel k prídavnému podávaniu placeba -0,32% (95 % IS -0,52; -0,13) a -0,58 % (významný rozdiel k prídavnému podávaniu placeba -0,47 % (95 % IS -0,66; -0,28)). Štatisticky významne väčší podiel pacientov s východiskovou hodnotou HbA_{1c} ≥ 7,0 % a liečených 5 mg linagliptínu dosiahol cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7 % v porovnaní s placebom.

Linagliptín ako prídavná liečba k liečbe inzulínom

Účinnosť a bezpečnosť prídania linagliptínu 5 mg k samostatnému inzulínu alebo v kombinácii s metformínom a/alebo pioglitazónom sa hodnotila v dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii v trvaní 24 týždňov. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnoty HbA_{1c} (-0,65 % v porovnaní s placebom) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,3 %. Linagliptín zároveň priniesol významné zlepšenie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a väčší podiel pacientov dosiahol cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7,0 % v porovnaní s placebom. Toto sa dosiahlo stabilnou dávkou inzulínu

(40,1 IU). Telesná hmotnosť sa medzi jednotlivými skupinami významne nelíšila. Účinky na plazmatické lipidy boli zanedbateľné. Zistená frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná placebo (22,2 % linagliptín; 21,2 % placebo).

Linagliptín ako prídavná liečba k metformínu v porovnaní s glimepiridom, 24-mesačné údaje

V štúdiu porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť prídavnej liečby linagliptínom 5 mg alebo glimepiridom (priemerná dávka 3 mg) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bolo priemerné zníženie hodnoty HbA_{1c} -0,16 % s linagliptínom (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 7,69 %) a -0,36 % s glimepiridom (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 7,69 %) s priemerným rozdielom v liečbe 0,20 % (97,5 % IS: 0,09; 0,299). Frekvencia výskytu hypoglykémie v skupine s linagliptínom (7,5 %) bola významne nižšia ako v skupine s glimepiridom (36,1 %). Pacienti liečení linagliptínom vykazovali významný priemerný pokles telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty v porovnaní s významným nárastom telesnej hmotnosti u pacientov, ktorým sa podával glimepirid (-1,39 proti +1,29 kg).

Linagliptín ako prídavná liečba u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek, 12-týždňové placebo kontrolované údaje (stabilná základná liečba) a 40-týždňové placebo kontrolované predĺženie (upraviteľná základná liečba)

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu sa hodnotila aj u pacientov s diabetom mellitus 2. typu so závažnou poruchou funkcie obličiek v dvojito zaslepenej štúdiu oproti placebo s trvaním 12 týždňov, počas ktorých sa glykemická liečba udržala stabilná. Väčšina pacientov (80,5 %) dostávala inzulín ako základnú liečbu samostatne alebo v kombinácii s iným perorálnym antidiabetikom, ako je sulfonylmočovina, glinidín a pioglitazón. Potom nasledovalo ďalšie obdobie 40 týždňov sledovania liečby, počas ktorých bola povolená úprava základnej antidiabetickej liečby.

Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnôt HbA_{1c} (po 12 týždňoch -0,59 % zmena v porovnaní s placebo) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 8,2 %. Pozorovaný rozdiel hodnôt HbA_{1c} oproti placebo bol -0,72 % po 52. týždňoch.

Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila. Pozorovaná frekvencia výskytu hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola vyššia než pri placebe z dôvodu nárastu asymptomatických hypoglykemických udalostí. Medzi skupinami neboli žiadne rozdiely vo výskyte závažných hypoglykemických udalostí.

Linagliptín ako prídavná liečba u starších osôb (vek ≥ 70 rokov) s diabetom 2. typu

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu u starších osôb (vek ≥ 70 rokov) s diabetom 2. typu sa hodnotila v dvojito zaslepenej štúdiu v trvaní 24 týždňov. Pacienti dostávali metformín a/alebo sulfonylmočovinu a/alebo inzulín ako základnú liečbu. Dávky základných antidiabetík boli v priebehu prvých 12 týždňov stabilné, potom bola povolená ich úprava. Linagliptín priniesol významné zlepšenie hodnôt HbA_{1c} (-0,64 % zmena v porovnaní s placebo po 24 týždňoch) oproti priemernej východiskovej hodnote HbA_{1c} 7,8 %. Linagliptín zároveň vykázal významné zlepšenie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebo. Telesná hmotnosť sa medzi jednotlivými skupinami významne nelíšila.

Štúdia kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)

Štúdia CARMELINA bola randomizovaná štúdia u 6 979 pacientov s diabetom mellitus 2. typu so zvýšeným KV rizikom potvrdeným makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením stanoveným v anamnéze, ktorí boli liečení linagliptínom 5 mg (3 494) alebo užívali placebo (3 485) pridanými k štandardnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre hodnoty HbA_{1c}, KV rizikové faktory a renálne ochorenie. V populácii štúdie bolo zahrnutých 1 211 (17,4 %) pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 4 348 (62,3 %) pacientov s poruchou funkcie obličiek. Približne 19 % populácie malo hodnoty eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², 28 % populácie malo hodnoty eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 15 % malo hodnoty eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 8,0 %.

Štúdia bola navrhnutá tak, aby preukázala non-inferioritu primárneho kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu

myokardu (IM) alebo nefatálnej mozgovej príhody (3P-MACE). Renálny kombinovaný koncový ukazovateľ bol definovaný ako renálne úmrtie alebo trvalé terminálne štádium ochorenia obličiek (*end stage renal disease*, ESRD) alebo trvalé zníženie hodnoty eGFR o 40 % alebo viac.

Po období sledovania s mediánom 2,2 roka linagliptín po pridaní k obvyklej starostlivosti nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí ani renálnych udalostí. Nebolo pozorované zvýšené riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie, ktoré bolo dodatočným uznaným koncovým ukazovateľom, v porovnaní s obvyklou starostlivosťou bez linagliptínu u pacientov s diabetom mellitus 2. typu (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2 Kardiovaskulárne a renálne výsledky podľa liečebnej skupiny v štúdiu CARMELINA

	Linagliptín 5 mg		Placebo		Pomer rizík (95 % CI)
	Počet jedincov (%)	Miera frekvencie výskytu na 1 000 PR*	Počet jedincov (%)	Miera frekvencie výskytu na 1 000 PR*	
Počet pacientov	3 494		3 485		
Primárny kombinovaný KV ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna mozgová príhoda)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundárny kombinovaný renálny ukazovateľ (renálne úmrtie, ESRD, 40 % trvalé zníženie eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV úmrtie	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PR = pacientoroky

** Test porovnateľnosti s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % IS pre pomer rizík je menej ako 1,3

V analýzach týkajúcich sa progresie albuminúrie (zmena z normoalbuminúrie do mikro- alebo makroalbuminúrie, alebo z mikroalbuminúrie do makroalbuminúrie) bol odhadovaný pomer rizík 0,86 (95 % IS 0,78; 0,95) pre linagliptín oproti placebo.

Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti linagliptínu (CAROLINA)

CAROLINA bola randomizovaná štúdia u 6 033 pacientov so včasným diabetom mellitus 2. typu a zvýšeným KV rizikom alebo zistenými komplikáciami, ktorí boli liečení linagliptínom 5 mg (3 023) alebo glimepiridom 1-4 mg (3 010) pridaným k štandardnej starostlivosti (vrátane základnej liečby metformínom u 83 % pacientov) zameranej na regionálne štandardy pre hodnoty HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Priemerný vek v populácii štúdie bol 64 rokov a zahŕňal 2 030 (34 %) pacientov vo veku ≥ 70 rokov. V populácii štúdie bolo zahrnutých 2 089 (35 %) pacientov s kardiovaskulárnym ochorením a 1 130 (19 %) pacientov s poruchou funkcie obličiek s východiskovou hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 7,15 %.

Štúdia bola navrhnutá tak, aby preukázala non-inferioritu primárneho kardiovaskulárneho koncového

ukazovateľa, ktorý bol kombináciou prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej mozgovej príhody (3P-MACE).

Po období sledovania s mediánom 6,25 roka linagliptín nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (pozri tabuľku 3) v porovnaní s glimepiridom. Výsledky boli konzistentné u pacientov liečených metformínom alebo bez metformínu.

Tabuľka 3 Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE) a úmrtnosť podľa liečebnej skupiny v štúdií CAROLINA

	Linagliptín 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Pomer rizík (95 % CI)
	Počet jedincov (%)	Miera frekvencie výskytu na 1 000 PR*	Počet jedincov (%)	Miera frekvencie výskytu na 1 000 PR*	
Počet pacientov	3 023		3 010		
Primárny kombinovaný KV ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna mozgová príhoda)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Úmrtnosť zo všetkých príčin	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV úmrtie	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PR = pacientoroky

** Test porovnateľnosti s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % IS pre pomer rizík je menej ako 1,3

Po celú dobu liečby (medián doby liečby 5,9 roka) bola miera počtu pacientov so stredne závažnou alebo závažnou hypoglykémiou na úrovni 6,5 % pri liečbe linagliptínom v porovnaní s 30,9 % pri liečbe glimepiridom, závažná hypoglykémia sa vyskytovala u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom v porovnaní s 2,2 % pacientov liečených glimepiridom.

Pediatrická populácia

Klinická účinnosť a bezpečnosť empagliflozínu 10 mg s potenciálnym zvýšením dávky na 25 mg alebo linagliptínu 5 mg jedenkrát denne sa skúmala u detí a dospelých vo veku od 10 do 17 rokov s diabetom mellitus 2. typu v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s paralelnými skupinami (DINAMO) počas 26 týždňov s predĺženým obdobím skúmania bezpečnosti dvojito zaslepenej aktívnej liečby až na 52 týždňov.

Na začiatku liečby bola priemerná hodnota HbA_{1c} 8,03 %. Liečba linagliptínom 5 mg neposkytla významné zlepšenie hodnoty HbA_{1c}. Rozdiel v upravenej priemernej zmene hodnoty HbA_{1c} po 26 týždňoch medzi liečbou linagliptínom a podávaním placebo bol -0,34 % (95 % IS -0,99; 0,30; p = 0,2935). Upravená priemerná zmena hodnoty HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote bola 0,33 % u pacientov liečených linagliptínom a 0,68 % u pacientov dostávajúcich placebo (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika linagliptínu sa rozsiahlo popísala u zdravých jedincov a pacientov s diabetom 2. typu. Po perorálnom podaní 5 mg dávky zdravým dobrovoľníkom alebo pacientom sa linagliptín rýchlo absorboval s výskytom maximálnych plazmatických koncentrácií (medián T_{max}) za 1,5 hodiny po podaní dávky.

Plazmatické koncentrácie linagliptínu klesajú trojfázovo s dlhým konečným polčasom (konečný

polčas pre linagliptín viac ako 100 hodín), čo sa prevažne spája so saturateľnou, pevnou väzbou linagliptínu na DPP-4 a neprispieva k akumulácii lieku. Efektívny polčas akumulácie linagliptínu stanovený na základe perorálneho podávania opakovaných dávok 5 mg linagliptínu je približne 12 hodín. Po podávaní 5 mg linagliptínu jedenkrát denne sa dosiahol rovnovážny stav plazmatických koncentrácií po tretej dávke. Plazmatická AUC linagliptínu sa zvýšila približne o 33 % po 5 mg dávkach v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou. Intraindividuálne a interindividuálne koeficienty variácie pre AUC linagliptínu boli malé (12,6 % respektíve 28,5 %). Z dôvodu väzby linagliptínu na DPP-4 závislej od koncentrácie nie je farmakokinetika linagliptínu pri celkovej expozícii lineárna; skutočná celková plazmatická AUC linagliptínu stúpa pomalšie než je úmerne dávke, zatiaľ čo AUC neviazaného linagliptínu stúpa zhruba úmerne dávke. Farmakokinetika linagliptínu bola všeobecne podobná u zdravých jedincov a u pacientov s diabetom 2. typu.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť linagliptínu je približne 30 %. Súbežná konzumácia jedla s vysokým obsahom tuku a linagliptínu predĺžila čas do dosiahnutia C_{max} o 2 hodiny a znížila C_{max} o 15 %, nepozoroval sa však žiadny vplyv na $AUC_{0-72 h}$. Žiadny klinicky významný účinok zmien C_{max} a T_{max} sa neočakáva; preto sa linagliptín môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Ako výsledok väzby na tkanivá, je priemerný zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenózne dávke 5 mg linagliptínu zdravým jedincom približne 1 110 litrov, čo poukazuje na to, že linagliptín sa rozsiahlo distribuuje do tkanív. Väzba linagliptínu na bielkoviny plazmy je závislá od koncentrácie, klesá približne z 99 % pri 1 nmol/l na 75-89 % pri ≥ 30 nmol/l, čo odráža saturáciu väzby na DPP-4 so zvyšovaním koncentrácie linagliptínu. Pri vysokých koncentráciách, kde je DPP-4 úplne saturovaný, sa 70-80 % linagliptínu viazalo na iné bielkoviny plazmy než DPP-4, a preto bolo 30-20 % v plazme neviazaného.

Biotransformácia

Po perorálnej dávke 10 mg [^{14}C] linagliptínu sa približne 5 % rádioaktivity vylúčilo do moču. V eliminácii linagliptínu hrá metabolizmus menej dôležitú úlohu. Detegoval sa jeden hlavný metabolit s relatívnou expozíciou 13,3 % linagliptínu v rovnovážnom stave, ktorý sa ukázal ako farmakologicky neaktívny, a teda neprispieva k plazmatickej inhibičnej aktivite DPP-4 linagliptínu.

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky [^{14}C] linagliptínu zdravým jedincom sa približne 85 % podanej rádioaktivity vylúčilo stolicou (80 %) alebo močom (5 %) v priebehu 4 dní od podania. Renálny klírens v rovnovážnom stave bol približne 70 ml/min.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Na hodnotenie farmakokinetiky linagliptínu (dávka 5 mg) u pacientov s rôznymi stupňami chronickej renálnej insuficiencie v porovnaní s normálnymi zdravými kontrolnými jedincami sa vykonala otvorená štúdia s opakovaným podávaním. Štúdia zahŕňala pacientov s renálnou insuficienciou klasifikovanou na základe klírensu kreatinínu ako mierna (50 až < 80 ml/min), stredne závažná (30 až < 50 ml/min) a závažná (< 30 ml/min), ako aj pacientov s ESRD na hemodialýze. Okrem toho sa porovnávali pacienti s diabetom mellitus 2. typu a závažnou poruchou funkcie obličiek (< 30 ml/min) s pacientmi s diabetom mellitus 2. typu a normálnou funkciou obličiek. Klírens kreatinínu sa meral 24-hodinovými meraniami klírensu kreatinínu v moči alebo sa odhadol z kreatinínu v sére na základe Cockcroftovej-Gaultovej rovnice: $CrCl = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť} / 72 \times \text{sérový kreatinín}$ [$\times 0,85$ pre ženy], kde je vek v rokoch, telesná hmotnosť v kg a sérový kreatinín je v mg/dl. V podmienkach rovnovážneho stavu bola expozícia linagliptínu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek porovnateľná so zdravými jedincami. Pri stredne závažnej poruche funkcie obličiek sa pozoroval stredný vzostup expozície asi o 1,7-násobok v porovnaní s kontrolou. Expozícia pacientov s diabetom mellitus 2. typu so závažnou poruchou funkcie obličiek sa zvýšila asi o 1,4-násobok v porovnaní s pacientmi s diabetom mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek. Predpoklady rovnovážneho stavu pre AUC linagliptínu u pacientov s ESRD ukázali porovnateľnú

expozíciu ako bola u pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek. Okrem toho sa nepredpokladá eliminácia linagliptínu hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou v terapeuticky významnom rozsahu. Preto nie je potrebná žiadna úprava dávky linagliptínu u pacientov s akýmkoľvek stupňom renálnej insuficiencie.

Porucha funkcie pečene

U pacientov bez diabetu s miernou, stredne závažnou a závažnou hepatálnou insuficienciou (podľa klasifikácie Childa-Pugha) boli priemerné AUC a C_{max} linagliptínu podobné ako u zdravých párových kontrol po podaní opakovaných 5 mg dávok linagliptínu. U diabetických pacientov s miernou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky linagliptínu.

Index telesnej hmotnosti (BMI)

Na základe BMI nie je potrebná žiadna úprava dávky. BMI nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z fázy I a fázy II. Klinické skúšania pred registráciou sa vykonali do BMI zodpovedajúcemu 40 kg/m².

Pohlavie

Na základe pohlavia nie je potrebná žiadna úprava. Pohlavie nemalo žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z fázy I a fázy II.

Staršie osoby

Na základe veku do 80 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože vek nemal žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe populačnej farmakokinetickej analýzy údajov z fázy I a fázy II. Staršie osoby (65 až 80 roční, najstarší pacient mal 78 rokov) mali porovnateľné plazmatické koncentrácie linagliptínu v porovnaní s mladšími jedincami.

Pediatrická populácia

V pediatrickej štúdii fázy II sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti 1 mg a 5 mg linagliptínu u detí a dospievajúcich vo veku od ≥ 10 do < 18 rokov s diabetom mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli v súlade s odpoveďami pozorovanými u dospelých jedincov. Linagliptín 5 mg vykazoval priaznivejšie vlastnosti než 1 mg z hľadiska inhibície DPP-4 pri minimálnej koncentrácii (72 % v porovnaní s 32 %, $p = 0,0050$) a numericky výraznejšie zníženie z hľadiska upravenej priemernej zmeny hodnoty HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote (-0,63 % oproti -0,48 %, n.s.). Z dôvodu obmedzeného množstva údajov sa majú tieto výsledky interpretovať obozretne.

V pediatrickej štúdii fázy III sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické (zmena hodnoty HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote) vlastnosti 5 mg linagliptínu u detí a dospievajúcich vo veku od 10 do 17 rokov s diabetom mellitus 2. typu. Pozorovaný vzťah medzi expozíciou a odpoveďou bol u pediatrických a dospelých pacientov všeobecne porovnateľný, avšak u detí bol odhadovaný menší účinok lieku. Perorálne podávanie linagliptínu viedlo k expozícii v rozsahu pozorovanom u dospelých pacientov. Pozorované geometrické priemerné minimálne koncentrácie a geometrické priemerné koncentrácie 1,5 hodiny po podaní (predstavujúce koncentráciu približne t_{max}) v rovnovážnom stave boli 4,30 nmol/l a 12,6 nmol/l, v uvedenom poradí. Zodpovedajúce plazmatické koncentrácie u dospelých pacientov boli 6,04 nmol/l a 15,1 nmol/l.

Rasa

Na základe rasy nie je potrebná žiadna úprava dávky. Rasa nemala žiadny zrejmy vplyv na plazmatické koncentrácie linagliptínu na základe kombinovanej analýzy dostupných farmakokinetických údajov zahŕňajúcej pacientov belochov, Hispáncov, Afričanov a Ázijčanov. Okrem toho sa zistilo, že farmakokinetické charakteristiky linagliptínu boli podobné v štúdiách fázy I u japonských, čínskych a beloškých zdravých dobrovoľníkov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U myši a potkanov sú pečeň, obličky a gastrointestinálny trakt hlavnými cieľovými orgánmi toxicity

pri opakovanom podávaní linagliptínu v dávke vyššej než 300-násobok expozície u ľudí. U potkanov sa účinky na reprodukčné orgány, štítnu žľazu a lymfatické orgány pozorovali pri viac ako 1 500-násobku expozície u ľudí. Silné pseudoalergické reakcie sa pozorovali u psov pri stredných dávkach, sekundárne spôsobovali kardiovaskulárne zmeny, ktoré sa považovali za špecifické pre psy. U opíc *Cynomolgus* boli cieľovými orgánmi toxicity pečeň, obličky, žalúdok, reprodukčné orgány, týmus, slezina a lymfatické uzliny pri viac ako 450-násobku expozície u ľudí. Pri viac ako 100-násobku expozície u ľudí bolo u týchto opíc hlavným nálezom podráždenie žalúdka.

Linagliptín a jeho hlavný metabolit nevykazovali genotoxický potenciál. 2-ročné štúdie karcinogenity po perorálnom podaní potkanom a myšiam neodhalili žiadny dôkaz karcinogenity u potkanov alebo u samcov myši. Významne vyššia frekvencia výskytu malígnych lymfómov len u samíc myši pri najvyššej dávke (> 200-násobok expozície u ľudí) sa nepovažuje za významnú pre ľudí (vysvetlenie: nesúvisí s liečbou, no je dôsledkom vysoko variabilnej základnej frekvencie výskytu). Na základe týchto štúdií nie sú žiadne obavy z hľadiska karcinogenity u ľudí.

Dávka, pri ktorej sa nepozoroval žiadny nežiaduci účinok (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) pre fertilitu, včasný embryonálny vývoj a teratogenitu u potkanov bola stanovená na > 900-násobok expozície u ľudí. Dávka NOAEL pre toxicitu u matky, embryo-fetálnu toxicitu a toxicitu potomstva u potkanov bola 49-násobkom expozície u ľudí. U králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky pri > 1 000-násobku expozície u ľudí. NOAEL odvodená pre embryo-fetálnu toxicitu u králikov bola 78-násobkom expozície u ľudí a NOAEL pre toxicitu matky bola 2,1-násobkom expozície u ľudí. Preto sa považuje za nepravdepodobné, že linagliptín ovplyvňuje reprodukciu pri terapeutických expozíciách u ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Manitol
Predželatínovaný škrob (kukuričný)
Kukuričný škrob
Kopovidón
Magneziumstearát

Filmový obal

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E 171)
Mastenec
Makrogol (6000)
Červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistre hliník/hliník s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky v škatuľkách obsahujúcich 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 a 120 × 1 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. august 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. marec 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Trajenta 5 mg filmom obalené tablety
linagliptín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 5 mg linagliptínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 × 1 filmom obalená tableta
14 × 1 filmom obalená tableta
28 × 1 filmom obalená tableta
30 × 1 filmom obalená tableta
56 × 1 filmom obalená tableta
60 × 1 filmom obalená tableta
84 × 1 filmom obalená tableta
90 × 1 filmom obalená tableta
98 × 1 filmom obalená tableta
100 × 1 filmom obalená tableta
120 × 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trajenta 5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTRE (S PERFORÁCIOU)

1. NÁZOV LIEKU

Trajenta 5 mg tablety
linagliptín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Trajenta 5 mg filmom obalené tablety linagliptín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Trajenta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Trajentu
3. Ako užívať Trajentu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trajentu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trajenta a na čo sa používa

Trajenta obsahuje liečivo linagliptín, ktoré patrí do skupiny liekov nazývaných „perorálne antidiabetiká“. Perorálne antidiabetiká sa používajú na liečbu vysokých hladín cukru v krvi. Pôsobia tak, že pomáhajú telu znížiť hladinu cukru v krvi.

Trajenta sa používa u dospelých s „cukrovkou 2. typu“, ak ochorenie nemožno dostatočne kontrolovať jedným perorálnym antidiabetikom (metformínom alebo derivátmi sulfonylmočoviny) alebo samotnou diétou a pohybovou aktivitou. Trajenta sa môže užívať spolu s inými antidiabetikami, napr. metformínom, derivátmi sulfonylmočoviny (napr. glimepirid, glipizid), empagliflozínom alebo inzulínom.

Je dôležité, aby ste dodržiavali odporúčania týkajúce sa diéty a pohybovej aktivity, ktoré vám dal váš lekár alebo zdravotná sestra.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Trajentu

Neužívajte Trajentu

- ak ste alergický na linagliptín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Trajentu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte cukrovku 1. typu (vaše telo netvorí žiadny inzulín) alebo diabetickú ketoacidózu (komplikáciu cukrovky s vysokou hladinou cukru v krvi, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti, nevoľnosťou alebo vracaním). Trajenta sa nemá používať na liečbu týchto ochorení.
- ak užívate antidiabetikum známe ako „sulfonylmočovina“ (napr. glimepirid, glipizid), váš lekár bude možno chcieť znížiť dávku sulfonylmočoviny, ak ju užívate spolu s Trajentou, aby sa zabránilo príliš veľkému poklesu hladiny cukru v krvi.
- ak ste mali alergické reakcie na akékoľvek iné lieky, ktoré užívate na kontrolu množstva cukru v krvi.

- máte alebo ste mali ochorenie podžalúdkovej žľazy.

Ak máte príznaky akútnej pankreatitídy (zápalu podžalúdkovej žľazy), ako je pretrvávajúca, silná bolesť žalúdka (bolesť brucha), musíte vyhľadať svojho lekára.

Ak sa u vás vyskytnú pľuzgiere na koži, môže to byť prejavom ochorenia nazývaného bulózne pemfigoid. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Trajentu.

Diabetické kožné rany sú častou komplikáciou cukrovky. Radíme vám, aby ste sa riadili odporúčaniami týkajúcimi sa starostlivosti o kožu a nohy, ktoré vám dal váš lekár alebo zdravotná sestra.

Deti a dospievajúci

Trajenta sa neodporúča pre deti a dospievajúcich do 18 rokov. U detí a dospievajúcich vo veku od 10 do 17 rokov nie je účinná. Nie je známe, či je tento liek bezpečný a účinný pri použití u detí mladších ako 10 rokov.

Iné lieky a Trajenta

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predovšetkým máte povedať svojmu lekárovi ak užívate lieky, ktoré obsahujú ktorékoľvek z nasledovných liečiv:

- karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín. Tieto sa môžu používať na zvládnutie kŕčov (záchvatov) alebo chronickej bolesti.
- rifampicín. Je to antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu infekcií, ako je tuberkulóza.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či je Trajenta škodlivá pre nenarodené dieťa. Odporúča sa preto vyhnúť používaniu Trajenty, ak ste tehotná.

Nie je známe, či Trajenta prechádza do materského mlieka. Váš lekár musí rozhodnúť, či je potrebné prerušiť dojčenie alebo prerušiť/vyhnuť sa liečbe Trajentou.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Trajenta nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Užívanie Trajenty v kombinácii s liekmi nazývanými deriváty sulfonylmočoviny a/alebo inzulínom môže spôsobiť príliš nízke hladiny cukru v krvi (hypoglykémia), čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje alebo pracovať bez bezpečnej opory. Na minimalizáciu rizika hypoglykémie, obzvlášť, ak sa Trajenta používa v kombinácii so sulfonylmočovinou a/alebo inzulínom, sa odporúča častejšie meranie hladiny glukózy v krvi.

3. Ako užívať Trajentu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Trajenty je jedna 5 mg tableta jedenkrát denne.

Trajentu môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.

Váš lekár môže predpísať Trajentu spolu s iným perorálnym antidiabetikom. Zapamätajte si, že máte užívať všetky lieky tak, ako prikázal lekár, aby sa dosiahli čo najlepšie výsledky pre vaše zdravie.

Ak užijete viac Trajenty, ako máte

Ak užijete viac Trajenty, ako máte, okamžite to povedzte lekárovi.

Ak zabudnete užiť Trajentu

- Ak zabudnete užiť dávku Trajenty, užite ju hneď ako si spomeniete. Ak je však skoro čas na užitie nasledujúcej dávky, preskočte zabudnutú dávku.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Nikdy neužívajte dve dávky v ten istý deň.

Ak prestanete užívať Trajentu

Neprestaňte užívať Trajentu bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Ak prestanete užívať Trajentu, vaše hladiny cukru v krvi sa môžu zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré príznaky si vyžadujú okamžitý lekársky zásah

Trajentu máte prestať užívať a okamžite máte navštíviť lekára, ak máte nasledovné príznaky nízkej hladiny cukru v krvi: tras, potenie, úzkosť, rozmazané videnie, trpnutie pier, bledosť, zmenu nálady alebo zmätenosť (hypoglykémia). Hypoglykémia (frekvencia: veľmi častá, môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb) je zistený vedľajší účinok, ak sa Trajenta užíva spolu s metformínom a so sulfonylmočovinou.

U niektorých pacientov sa pri užívaní Trajenty samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu cukrovky vyskytli alergické reakcie (precitlivenosť; frekvencia výskytu menej častá, môže postihovať až 1 zo 100 osôb), ktoré môžu byť závažné, vrátane sipotu a dýchavičnosti (bronchiálna hyperreaktivita; frekvencia výskytu neznáma, frekvenciu výskytu nie je možné určiť z dostupných údajov). U niektorých pacientov sa objavili vyrážky (frekvencia výskytu menej častá), žihľavka (urtikária; frekvencia výskytu zriedkavá, môže postihovať až 1 z 1 000 osôb) a opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (angioedém; frekvencia výskytu zriedkavá). Ak máte akékoľvek prejavy ochorenia uvedené vyššie, prestaňte užívať Trajentu a ihneď sa spojte so svojim lekárom. Váš lekár vám môže predpísať liek na liečbu vašej alergickej reakcie a iný liek na liečbu vašej cukrovky.

U niektorých pacientov sa pri užívaní Trajenty samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu cukrovky vyskytol zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída; frekvencia výskytu zriedkavá, môže postihovať až 1 z 1 000 osôb).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, **PRESTAŇTE** užívať Trajentu a okamžite kontaktujte svojho lekára:

- silná a pretrvávajúca bolesť brucha (v oblasti žalúdka), ktorá sa môže šíriť do vášho chrbta, ako aj nevoľnosť a vracanie, pretože to môžu byť prejavy zápalu podžalúdkovej žľazy (pankreatitídy).

Niektorí pacienti mali počas užívania Trajenty samostatne alebo v kombinácii s inými liekmi na liečbu cukrovky nasledovné vedľajšie účinky:

- časté: zvýšená hladina lipázy v krvi,
- menej časté: zápal nosa alebo hrdla (nazofaryngitída), kašeľ, zápcha (v kombinácii s inzulínom), zvýšená hladina amylázy v krvi,
- zriedkavé: tvorba pľuzgierov na pokožke (bulózny pemfigoid).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Trajentu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte Trajentu, ak je obal poškodený alebo vykazuje známky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trajenta obsahuje

- Liečivo je linagliptín.
Každá filmom obalená tableta (tableta) obsahuje 5 mg linagliptínu.
- Ďalšie zložky sú
Jadro tablety: manitol, predželatínovaný škrob (kukuričný), kukuričný škrob, kopovidón, magnéziumstearát
Filmový obal: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), mastenec, makrogol (6000), červený oxid železitý (E 172)

Ako vyzerá Trajenta a obsah balenia

- Trajenta 5 mg tablety sú okrúhle, bledočervené filmom obalené tablety s priemerom 8 mm, na jednej strane majú vyrazené „D5“ a na druhej strane logo Boehringer Ingelheim.
- Trajenta je dostupná v blistroch hliník/hliník s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok. Veľkosti balení sú 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 a 120 × 1 tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 Danmark
Norwegian branch
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.ż.o.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 ehf.
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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.