

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 diabetes mellitus typu 2 na zlepšenie kontroly glykémie u dospelých:

ako **monoterapia**

- u pacientov, ktorí nie sú adekvátne kontrolovaní samotnou diétou a pohybovou aktivitou a pre ktorých nie je vhodný metformín z dôvodu intolerancie alebo je kontraindikovaný z dôvodu poškodenia funkcie obličiek.

ako **kombinovaná liečba**

- v kombinácii s metformínom, keď samotná diéta a pohybová aktivita v kombinácii s metformínom neposkytujú adekvátnu kontrolu glykémie.
- v kombinácii so sulfonylmočovinou a metformínom, keď diéta a pohybová aktivita v kombinácii s liečbou dvojkombináciou týmito liekmi neposkytujú adekvátnu kontrolu glykémie.
- v kombinácii s inzulínom, s metformínom alebo bez neho, keď tento liečebný režim sám o sebe spoločne s diétou a pohybovou aktivitou neposkytuje adekvátnu kontrolu glykémie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podania

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

Pacienti s poškodením funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Trajenty.

Pacienti s poškodením funkcie pečene

Farmakokinetické štúdie preukázali, že u pacientov s poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávky, no s takýmito pacientmi chýbajú klinické skúsenosti.

Starší pacienti

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Avšak, klinické skúsenosti s pacientmi vo veku > 80 rokov sú obmedzené a liečbe tejto populácie treba venovať zvýšenú pozornosť.

Deti a dospelí

Bezpečnosť a účinnosť linagliptínu u detí a dospelých nie je doposiaľ stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podania

Trajenta sa môže 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

Trajenta sa nemá používať u pacientov s diabetes mellitus typu 1 alebo na liečbu diabetickej ketoacidózy.

Hypoglykémia

Samotný linagliptín vykazoval porovnateľnú incidenciu hypoglykémie voči placebo. V klinických štúdiách s linagliptínom, ako súčasťou kombinovanej liečby s liekmi, o ktorých nie je známe, že vyvolávajú hypoglykémii (metformín), sa po linagliptíne hlásil podobný výskyt hypoglykémie ako bol výskyt u pacientov užívajúcich placebo.

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

Sulfonylmočovina a inzulín sú známe tým, že spôsobujú hypoglykémii. 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).

Pankreatitída

Po uvedení linagliptínu na trh boli hlásené spontánne nežiaduce reakcie akútnej pankreatitídy. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy: pretrvávajúca závažná bolesť brucha. Po prerušení podávania linagliptínu sa pozorovalo odoznenie pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liečba Trajentou prerušiť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hodnotenie interakcií *in vitro*

Linagliptín je na základe mechanizmu slabý kompetitívny a slabý až stredne silný inhibítor CYP izoenzýmu CYP3A4, no 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 štúdií interakcií *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 nasvedčujú, že riziko klinicky významných interakcií pri súbežnom podávaní liekov je nízke.

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).

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 sa zvýšenie expozície nebude spájať so zvýšenou kumuláciou. Tieto zmeny vo farmakokinetike linagliptínu sa nepovažovali za klinicky významné. Preto sa nepredpokladajú klinicky významné interakcie s inými inhibítormi P-glykoproteínu/CYP3A4.

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.

Účinky linagliptínu na ďalšie lieky

V klinických štúdiách, ako sú popísané nižšie, nemal linagliptín žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, warfarínu, digoxínu alebo perorálnych kontraceptív, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o nízkej pravdepodobnosti spôsobenia 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 žiaden 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 úsudok, 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 dávok 5 mg linagliptínu s opakovanými dávkami 0,25 mg digoxínu nemalo žiaden 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 v rovnovážnom stave, senzitivného substrátu CYP3A4, u zdravých dobrovoľníkov. Po

podaní supratherapeutickej dávky 10 mg linagliptínu súběžne so 40 mg simvastatínu denne počas 6 dní sa zvýšila plazmatická AUC simvastatínu o 34 % a plazmatická C_{max} o 10 %.

Perorálne kontraceptíva: súběžné 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 škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Z bezpečnostného hľadiska je lepšie sa vyhnúť použitiu Trajenty počas gravidity.

Laktácia

Dostupné farmakokinetické údaje na zvieratách ukázali vylučovanie linagliptínu/metabolitov do mlieka. Nemožno vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Trajentou sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť Trajenty sa hodnotila celkovo u 6602 pacientov s diabetes mellitus typu 2, z nich 5955 pacientov dostalo cieľovú dávku 5 mg.

Do placebom kontrolovaných štúdií bolo zaradených 6666 pacientov a 4302 pacientov sa liečilo terapeutickou dávkou 5 mg linagliptínu. 3964 pacientov bolo vystavených účinku 5 mg linagliptínu jedenkrát denne počas ≥ 12 týždňov.

V súhrnnej analýze placebom kontrolovaných klinických štúdií bola celková incidencia nežiaducich udalostí u pacientov liečených placebom podobná ako pri 5 mg linagliptínu (63,1 % verus 60,3 %). Prerušenie liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bolo vyššie u pacientov, ktorí dostávali placebo v porovnaní s 5 mg linagliptínu (4,4 % verus 3,3 %).

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou bola hypoglykémia, ktorá sa pozorovala pri trojkombinácii linagliptín plus metformín plus sulfonylmočovina, 14,6 % verus 7,6 % pri placebe.

V placebom kontrolovaných štúdiách sa u 6,2 % pacientov vyskytla „hypoglykémia“, ako nežiaduca reakcia pri linagliptíne. Z toho bolo 5,1 % miernych a 1,0 % bolo stredne závažných a 0,1 % boli klasifikované ako závažné. Pankreatitída sa hlásila častejšie u pacientov randomizovaných na linagliptín (5 udalostí u 4302 pacientov dostávajúcich linagliptín verus 1 udalosť u 2364 pacientov dostávajúcich placebo).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

V dôsledku vplyvu ostatnej terapie na nežiaduce reakcie (napr. na hypoglykémiu) sa nežiaduce reakcie analyzovali a interpretovali na základe príslušných režimov liečby (monoterapia, prídavná liečba k metformínu, prídavná liečba k metformínu a sulfonylmočovine 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 sulfonylmočovine
- prídavná liečba k inzulínu s metformínom alebo bez neho

Nežiaduce reakcie klasifikované podľa triedy orgánového systému a preferovaných termínov MedDRA hlásené u pacientov, ktorí v dvojito zaslepených štúdiách dostávali 5 mg linagliptínu ako monoterapiu alebo ako prídavnú liečbu, sú uvedené podľa liečebných režimov 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 $< 1/1\,000$), alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), 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 (súhrnná analýza placebom kontrolovaných štúdií)

Trieda orgánového systému Nežiaduca reakcia	Nežiaduce reakcie v liečebnom režime			
	monoterapia linagliptínom	linagliptín + metformín	linagliptín + metformín + sulfonylmočovina	linagliptín + inzulín
Infekcie a nákazy				
<i>Nazofaryngitída</i>	menej časté	menej časté	neznáme	menej časté
Poruchy imunitného systému				
<i>Precitlivosť (napr. urtikária, angioedém, hyperreaktivita priedušiek)</i>	neznáme	menej časté	neznáme	neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy				
<i>Hypoglykémia</i>			veľmi časté	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína				
<i>Kašeľ</i>	menej časté	menej časté	neznáme	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu				
<i>Pankreatitída</i>	neznáme	neznáme	neznáme	menej časté
<i>Zápcha</i>				menej časté

	Nežiaduce reakcie v liečebnom režime			
Trieda orgánového systému Nežiaduca reakcia	monoterapia linagliptínom	linagliptín + metformín	linagliptín + metformín + sulfonylmočovina	linagliptín + inzulín
Laboratórne a funkčné vyšetrenia				
<i>zvýšená hladina amylázy</i>	menej časté	menej časté	neznáme	neznáme

Údaje zistené po uvedení lieku na trh

Na základe údajov zistených po uvedení linagliptínu na trh a analýzou hlásení zo spontánných zdrojov sa dodatočne zistili ďalšie nežiaduce reakcie: angioedém (frekvencia výskytu: zriedkavá) a urtikária (frekvencia výskytu: zriedkavá). (Určenie frekvencie výskytu vychádza zo spoločnej analýzy placebo kontrolovaných štúdií.)

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Počas kontrolovaných klinických štúdií 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 je zahrnutý v inaktivácii inkretínových hormónov GLP-1 a GIP (glukagónu podobný peptid-1, glukózo-dependenčný inzulínotropný polypeptid). Tieto hormóny sa rýchlo rozkladajú enzýmom DPP-4. Obidva 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 inzulínu a sekréciu 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 voči aktivite DPP-8 alebo DPP-9 *in vitro*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti sa vykonalo 8 randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií fázy III, ktoré zahŕňajú 5 239 pacientov s diabetes mellitus typu 2, z nich 3 319 sa liečilo linagliptínom. Tieto štúdie zahŕňali 929 pacientov vo veku 65 rokov a starších, ktorí sa liečili linagliptínom. Bolo tu aj 1 238 pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek a 143 pacientov so

stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek, ktorí sa liečili linagliptínom. Linagliptín podávaný jedenkrát denne viedol ku klinicky významným zlepšeniam kontroly glykémie bez klinicky významnej zmeny telesnej hmotnosti. Zníženie glykozylovaného hemoglobínu A1c (HbA1c) bolo v rámci rôznych podskupín zahŕňajúcich pohlavie, vek, poškodenie funkcie obličiek a index telesnej hmotnosti (body mass index, BMI) podobné. Vyššia východisková hodnota HbA1c sa spájala s väčším poklesom HbA1c. V súhrnných štúdiách bol významný rozdiel v znížení HbA1c medzi ázijskými pacientmi (0,8 %) a pacientmi bielej farby pleti (0,5 %).

Linagliptín ako monoterapia u pacientov bez možnosti podávania metformínu

Účinnosť a bezpečnosť monoterapie linagliptínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s trvaním 24 týždňov. Liečba linagliptínom 5 mg jedenkrát denne poskytla významné zlepšenie HbA1c (-0,69 % zmena v porovnaní s placebom) u pacientov s východiskovou hodnotou HbA1c približne 8 %. Linagliptín preukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (fasting plasma glucose, FPG) a postprandiálnej glukózy po 2 hodinách (post-prandial glucose, PPG) v porovnaní s placebom. Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe.

V dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií 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 poškodenia funkcie obličiek. Linagliptín poskytol významné zlepšenia HbA1c (-0,57 % zmena v porovnaní s placebom) od priemernej východiskovej hodnoty HbA1c 8,09 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebom. Pozorovaná incidencia 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 štúdií s trvaním 24 týždňov. Linagliptín poskytol významné zlepšenia HbA1c (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom) od priemernej východiskovej hodnoty HbA1c 8 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a postprandiálnej glukózy po 2 hodinách (PPG) v porovnaní s placebom. Pozorovaná incidencia 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 voči placebo sa vykonala placebom kontrolovaná štúdia s trvaním 24 týždňov s pacientmi nedostatočne liečenými kombináciou metformínu a sulfonylmočoviny. Linagliptín poskytol významné zlepšenia HbA1c (-0,62 % zmena v porovnaní s placebom) od priemernej východiskovej hodnoty HbA1c 8,14 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia u pacientov v hodnotách plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a postprandiálnej glukózy po 2 hodinách (PPG) 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 štúdií v trvaní 24 týždňov. Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA1c o 8,3 % (-0,65 % v porovnaní s placebom) v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA1c. Linagliptín zároveň priniesol významné zlepšenie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) a väčší podiel pacientov dosiahol cieľ HbA1c < 7,0 % v porovnaní s placebom. Toto sa dosiahlo stabilnou dávkou inzulínu (40,1 UI). Telesná hmotnosť sa medzi jednotlivými skupinami výrazne nelíšila. Účinky na plazmatické lipidy boli zanedbateľné. Zistený výskyt hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bol porovnateľný s placebom (22,2 % linagliptín; 21,2 % placebo).

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

V štúdií porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť prídavnej liečby linagliptínom 5 mg alebo glimepiridom (priemerná dávka 3 mg) u pacientov s neadekvátnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bolo priemerné zníženie HbA1c -0,16 % po linagliptíne (priemerná východisková hodnota HbA1c 7,69 %) a -0,36 % po glimepiride (priemerná východisková hodnota HbA1c 7,69 %)

s priemerným rozdielom v liečbe 0,20 % (97,5 % IS: 0,09; 0,299). Incidencia hypoglykémie v skupine s linagliptínom (7,5 %) bola signifikantne nižšia ako v skupine s glimepiridom (36,1 %). Pacienti liečení linagliptínom vykazovali signifikantný priemerný pokles telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty v porovnaní so signifikantným nárastom telesnej hmotnosti u pacientov, ktorým sa podával glimepirid (-1,39 verzus + 1,29 kg).

Linagliptín ako prídavná liečba u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek, 12-týždňové placebo kontrolované údaje (stabilný základný stav) a 40-týždňové placebo kontrolované predĺženie (upraviteľný základný stav)

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu sa hodnotila aj u pacientov s diabetes mellitus typu 2 so závažným poškodením funkcie obličiek v dvojito zaslepenej štúdií voči placebo s trvaním 12 týždňov, počas ktorých sa stav glykemickej liečby udržal stabilný. Väčšina pacientov (80,5 %) dostávala inzulín ako základnú liečbu samostatne alebo v kombinácii s iným perorálnym antidiabetikom, ako je sulfonylmočovina, glinidín a pioglitazón. Potom bolo ďalšie obdobie 40 týždňov následného sledovania liečby, počas ktorých bola povolená úprava dávok základnej antidiabetickej liečby.

Linagliptín poskytol významné zlepšenia HbA1c (po 12 týždňoch -0,59 % zmena v porovnaní s placebo) v porovnaní s priemernou východiskovou hodnotou HbA1c 8,2 %. Pozorovaný rozdiel HbA1c voči placebo bol -0,72 % po 52. týždňoch.

Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila. Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola vyššia než pri placebe z dôvodu nárastu asymptomatických hypoglykemických príhod. Medzi skupinami neboli žiadne rozdiely v závažnosti hypoglykemických príhod.

Linagliptín ako prídavná liečba u starších pacientov (vek \geq 70 rokov) s diabetom 2 typu

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu u starších pacientov (vek \geq 70 rokov) s diabetom typu 2 sa hodnotila v dvojito zaslepenej štúdií v trvaní 24 týždňov. Pacienti dostávali metformín a/alebo sulfonylureu a/alebo inzulín ako základnú liečbu. Dávky základnej antidiabetickej liečby boli v priebehu prvých 12 týždňov stabilné, potom bola povolená ich úprava. Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA1c v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA1c o 7,8 % (-0,64 % zmena v porovnaní s placebo po 24 týždňoch). Linagliptín zároveň vykázal významné zlepšenie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebo. Telesná hmotnosť sa medzi jednotlivými skupinami výrazne nelíšila.

Kardiovaskulárne riziko

V aktualizovanej prospektívnej, vopred špecifikovanej meta-analýze nezávisle posudzovaných kardiovaskulárnych príhod pochádzajúcich z 15 klinických štúdií fázy III (v rozpätí trvania od 18 do 24 mesiacov) zahŕňajúcich 8622 pacientov s diabetom typu 2 sa liečba linagliptínom nespájala s nárastom rizika kardiovaskulárnych príhod. Primárny koncový ukazovateľ, ktorý bol súborom výskytu alebo času do prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu, nefatálnej mozgovej príhody alebo hospitalizácie pri nestabilnej angíne bol nevýznamne nižší pri linagliptíne v porovnaní s kombinovanými aktívnymi referenčnými vzorkami a placebo [miera rizika 0,83 (95 % konfidenčný interval 0,57;1,21)]. Celkovo sa vyskytlo 56 primárnych udalostí pri linagliptíne a 55 u referenčných vzoriek. Ku dnešnému dňu neexistuje dôkaz zvýšeného rizika kardiovaskulárnych príhod, ale počet udalostí v klinických štúdiách nedovoľuje vyniesť presné závery. V každom prípade bol výskyt kardiovaskulárnych príhod pri linagliptíne a placebe porovnateľný (1,06 % pre linagliptín a 1,21 % pre placebo).

Deti a dospelávajúci

Európska lieková agentúra udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre linagliptín s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelávajúcích na diabetes mellitus typu 2 (pozri časť 4.2 pre informáciu o použití u detí a dospelávajúcích).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika linagliptínu sa extenzívne popísala u zdravých jedincov a pacientov s diabetes mellitus typu 2. 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 koncovým polčasom eliminácie (koncový polčas eliminácie pre linagliptín viac ako 100 hodín), čo sa prevažne spája s nasýtenosťou, pevnou väzbou linagliptínu na DPP-4 a neprispieva ku kumulácii lieku. Efektívny polčas hromadenia 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 stúpa 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 väzbovosti linagliptínu na DPP-4 závislej od koncentrácie nie je farmakokinetika linagliptínu pri celkovej expozícii lineárna; skutočná celková plazmatická AUC linagliptínu stúpa pomalšie než je úmerné dávke, zatiaľ čo AUC neviazaného linagliptínu stúpa zhruba úmerne dávke. Farmakokinetika linagliptínu bola všeobecne podobná u zdravých osôb a u pacientov s diabetes mellitus typu 2.

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 %, no nepozoroval sa žiaden vplyv na AUC_{0-72h} . Žiaden 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 1110 litrov, čo poukazuje na to, že linagliptín sa extenzívne 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. Detekoval 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.

Vylučovanie

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

Poškodenie 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 ťažká (30 až < 50 ml/min) a ťažká (< 30 ml/min), ako aj pacientov s ESRD na hemodialýze. Okrem toho sa porovnávali pacienti s diabetes mellitus typu 2 a ťažkým poškodením funkcie obličiek (< 30 ml/min) s pacientmi s diabetes mellitus typu 2 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: $CrCl = (140 - \text{vek}) \times \text{telesná hmotnosť} / 72 \times \text{sérový kreatinín}$ [x 0,85 pre pacientky], 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 miernym poškodením funkcie obličiek porovnateľná so zdravými jedincami. Pri stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek sa pozoroval mierny vzostup expozície asi o 1,7-násobok v porovnaní s kontrolou. Expozícia pacientov s diabetes mellitus typu 2 s ťažkou renálnou insuficienciou sa zvýšila asi o 1,4-násobok v porovnaní s pacientmi s diabetes mellitus typu 2 s normálnou funkciou obličiek. Predpoklady rovnovážneho stavu pre AUC linagliptínu u pacientov s ESRD ukázali porovnateľnú expozíciu ako bola u pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením 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.

Poškodenie funkcie pečene

U pacientov bez diabetu s miernou, stredne ťažkou a ťažkou 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 miernym, stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky linagliptínu.

Index telesnej hmotnosti (BMI)

Na základe BMI nie je potrebná žiadna úprava dávky. Index telesnej hmotnosti nemal žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe údajov farmakokinetickej analýzy skupín pacientov vo fáze I a vo fáze II. Klinické štúdie pred registráciou sa vykonali do BMI zodpovedajúcemu 40 kg/m².

Pohlavie

Na základe pohlavia nie je potrebná žiadna úprava dávky. Pohlavie nemalo žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe údajov farmakokinetickej analýzy skupín pacientov vo fáze I a vo fáze II.

Starší pacienti

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

Deti a dospievajúci

Štúdie popisujúce farmakokinetiku linagliptínu u pediatrických pacientov sa ešte neuskutočnili.

Rasa

Na základe rasy nie je potrebná žiadna úprava dávky. Rasa nemala žiaden zrejmy vplyv na plazmatické koncentrácie linagliptínu na základe zložitej analýzy dostupných farmakokinetických údajov, zahŕňajúcej pacientov belochov, Hispánov, Afričanov a Ázijčanov. Okrem toho sa zistilo, že farmakokinetické charakteristiky linagliptínu boli podobné v štúdiách fázy I určených pre 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 1500-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-násobnej expozícii 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 žiaden výskyt karcinogenity u potkanov alebo u samcov myší. Signifikantne vyššia incidencia malígnych lymfómov len u samic myší pri najvyššej dávke (> 200-násobok expozície u ľudí) sa nepovažuje za významnú pre ľudí (vysvetlenie: nesúvisí s liečbou, no je dôsledkom vysoko variabilnej základnej incidencie). Na základe týchto štúdií nie sú žiadne obavy z hľadiska karcinogenity u ľudí.

Dávka, pri ktorej sa nepozoroval žiaden nežiaduci účinok (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) na fertilitu, včasný embryonálny vývoj a teratogenitu u potkanov bola stanovená na > 900- násobok expozície u ľudí. Dávka, pri ktorej sa nepozoroval žiaden nežiaduci účinok (NOAEL) na toxicitu u matky, na embryo-fetálnu toxicitu a na toxicitu u potomstva potkanov bola 49-násobkom expozície u ľudí. U králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky pri > 1000-násobku expozície u ľudí. Hodnota NOAEL odvodená pre embryo-fetálnu toxicitu u králikov bola 78-násobok expozície u ľudí a hodnota 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

Hydrolyzát škrobu (kukuričného)

Kukuričný škrob

Kopovidón

Magnéziumstearát

Filmový obal

Hypromelóza

Oxid titaničitý (E 171)

Mastenec

Makrogol (6 000)

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

Hliníkové/PVC/ polyvinylacetát kopolymér-akrylátové blistre s perforáciou umožňujúce oddelenie jednotlivých dávky v škatuľkách obsahujúcich 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 a 120 x 1 filmom obalená tableta.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 24. august 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY
REGISTRÁCIE**

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
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. žiadosti o registráciu lieku, ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

Plán riadenia rizík (Risk management plan, RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku má uskutočňovať aktivity v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v pláne dohľadu nad liekmi tak, ako boli dohodnuté v RMP predloženom v module 1.8.2. žiadosti o registráciu lieku a všetkých ďalších aktualizáciách RMP odsúhlasených Výborom pre lieky na humánne použitie (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Podľa usmernenia výboru CHMP k systémom riadenia rizika pre lieky na humánne použitie, aktualizovaný plán riadenia rizík sa má predložiť v rovnakom čase ako ďalšia správa o periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR).

Okrem toho je potrebné predložiť aktualizovaný plán riadenia rizík:

- ak sa získa nová informácia, ktorá môže mať vplyv na aktuálne špecifikácie bezpečnosti, plán dohľadu nad liekmi alebo na činnosti zamerané na minimalizáciu rizika,
- do 60 dní od dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika),
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky.

• PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHLĎADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVANIE LIEKU

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

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

Každá tableta obsahuje 5 mg linagliptínu.

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
14 filmom obalených tabliet
28 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
56 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
84 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
98 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, 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
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Trajenta 5 mg

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 REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre používateľov

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 alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Trajenta a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť skôr, 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 organizmu znížiť hladinu cukru v krvi.

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

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

2. Čo potrebujete vedieť skôr, 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

Obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru predtým, ako začnete užívať Trajentu:

- ak máte cukrovku typu 1 (vaše telo netvorí žiaden 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 stavov.
- ak užívate antidiabetikum známe ako „sulfonylmočovina“ (napr. glimepirid, glipizid), váš lekár môže chcieť znížiť dávku sulfonylmočoviny, ak ju užívate spolu s Trajentou, aby sa zabránilo príliš nízkou hladinou cukru v krvi.
- ak ste mali alergické reakcie na akékoľvek iné lieky, ktoré užívate na kontrolu množstva cukru v krvi.

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

Deti a dospelí

Trajenta sa neodporúča pre deti a dospelých do 18 rokov.

Starší pacienti

Skúsenosti u pacientov starších ako 80 rokov sú obmedzené.

Iné lieky a Trajenta

Ak užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, resp. 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, než začnete užívať tento liek. Ak ste tehotná, je lepšie sa vyhnúť používaniu Trajenty. Nie je známe, či je Trajenta škodlivá pre nenarodené dieťa.

Nie je známe, či Trajenta prechádza do materského mlieka.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známy účinok Trajenty 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 (hypoglykémii), čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje alebo pracovať bez bezpečnej opory.

3. Ako užívať Trajentu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím 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.

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 blízko čas na užitie nasledujúcej dávky, preskočte zabudnutú dávku.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Nikdy neužívajte dve dávky počas toho istého dňa.

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 ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

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, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb) je zistený vedľajší účinok pri kombinácii Trajenty s metformínom a so sulfonylmočovinou.

U niektorých pacientov sa vyskytli alergické reakcie (precitlivosť; frekvencia výskytu neznáma), ktoré môžu byť závažné, zahŕňajú vyrážku, žihľavku a opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (angioedém, žihľavka) a dušnosť alebo dýchavičnosť (bronchiálna hyperreaktivita).

U niektorých pacientov sa vyskytol zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída; frekvencia výskytu neznáma, častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov). Kontaktujte svojho lekára, ak zaznamenáte silnú a pretrvávajúcu bolesť brucha, sprevádzanú vracaním alebo bez neho, pretože by ste mohli trpieť pankreatitídou.

Niektorí pacienti mali počas samotného užívania Trajenty nasledovné vedľajšie účinky:

- menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb): zápal nosa alebo hrdla (nazofaryngitída), kašeľ, zvýšenie hladiny enzýmu amylázy v krvi.
- neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov): alergické reakcie (precitlivosť).

Niektorí pacienti mali počas užívania Trajenty a metformínu nasledovné vedľajšie účinky:

- menej časté: zápal nosa alebo hrdla (nazofaryngitída), alergické reakcie (precitlivosť), kašeľ.

U niektorých pacientov sa počas užívania Trajenty a inzulínu vyskytli nasledujúce vedľajšie účinky:

- menej časté: zápal nosa alebo hrdla (nazofaryngitída), kašeľ, pankreatitída, zápcha, zvýšenie hladiny enzýmu amylázy v krvi.
- neznáme: alergické reakcie (precitlivosť).

Niektorí pacienti mali počas užívania Trajenty, metformínu a sulfonylmočoviny nasledovné vedľajšie účinky:

- neznáme: zápal nosa alebo hrdla (nazofaryngitída), alergické reakcie (precitlivosť), kašeľ, zvýšenie hladiny enzýmu amylázy v krvi.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Trajentu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

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, hydrolyzát kukuričného škrobu, kukuričný škrob, kopovidón, magnéziumstearát
Filmový obal: hypromelóza, oxid titaničitý (E 171), mastenec, makrogol, 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 hliníkových/PVC/ polyvinylacetát kopolymér-akrylátových blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky. Veľkosti balení sú 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 a 120 x 1 tableta.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh vo vašej krajine.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestnych zástupcov držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 548 84 84

България

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

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България
тел. +359 2 491 41 40

Česká republika

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

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Tel: +420 234 664 111

Danmark

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

Eli Lilly Danmark A/S
Tlf: +45 45 26 60 00

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH
Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal
Tel: +372 68 17 280

Ελλάδα

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

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 2 10 62 94 600

Luxembourg/Luxemburg

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

Eli Lilly Benelux S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 548 84 84

Magyarország

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

Lilly Hungária Kft.
Tel: +36 1 328 5100

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Charles de Giorgio Ltd.
Tel: +356 2 560 05 00

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eli Lilly Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 306 02 58 00

Norge

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

Eli Lilly Norge A.S.
Tlf: +47 22 88 18 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Eli Lilly Ges.m.b.H.
Tel: +43 1 71 1780

Polska

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

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 440 3 300

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Ireland

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited

Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Icepharma hf.

Sími + 354 540 8000

Italia

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

Eli Lilly Italia S.p.A.

Tel: +39 055 42571

Κύπρος

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

Phadisco Ltd

Τηλ: +357 2 271 5000

Latvija

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

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā

Tel: +371 67 364 000

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Eli Lilly România S.R.L.

Tel: +40 21 402 30 00

Slovenija

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

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.

Tel: +386 1 580 00 10

Slovenská republika

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

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 2 2066 3111

Suomi/Finland

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

Oy Eli Lilly Finland Ab

Puh/Tel: +358 98 5452 50

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Eli Lilly Sweden AB

Tel: +46 8 737 88 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited

Tel: +44 1256 315 000

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 37 473 922

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė

Tel. +370 52 649 600

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry

<http://www.ema.europa.eu>