

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trajenta 5 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 5 mg linagliptyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Okrągła, jasnoczerwona tabletka powlekana o średnicy 8 mm z wytłoczonym napisem „D5” na jednej stronie oraz logo Boehringer Ingelheim na drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Trajenta jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli glikemii: w monoterapii

- kiedy nie można stosować metforminy z powodu jej nietolerancji lub jest ona przeciwwskazana z powodu zaburzenia czynności nerek.

w skojarzeniu

- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, w tym z insuliną, jeżeli nie zapewniają one odpowiedniej kontroli glikemii (dostępne dane dotyczące różnych skojarzeń, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka linagliptyny to 5 mg raz na dobę. W przypadku dodania linagliptyny do metforminy, dawkę metforminy należy utrzymać, a linagliptynę podawać jednocześnie.

Podczas stosowania linagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii (patrz punkt 4.4), można rozważyć zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest wymagane dostosowywanie dawki linagliptyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Badania farmakokinetyczne sugerują, że w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki, jednakże brakuje doświadczeń klinicznych dotyczących takich pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki na podstawie wieku.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym nie określono skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat (patrz

punkt 4.8, 5.1 i 5.2). Z tego względu nie zaleca się leczenia dzieci i młodzieży linagliptyną. Nie przeprowadzono badań nad linagliptyną z udziałem dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Sposób podawania

Tabletki mogą być przyjmowane niezależnie od posiłków o każdej porze dnia. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją przyjąć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy przyjmować podwójnej dawki tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Linagliptyny nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Hipoglikemia

W przypadku podawania wyłącznie linagliptyny wykazano porównywalną częstość występowania hipoglikemii jak przy podawaniu placebo.

W badaniach klinicznych dotyczących stosowania linagliptyny w ramach terapii skojarzonej z produktami leczniczymi, które nie powodują hipoglikemii (metformina), częstości hipoglikemii zgłaszane przy podawaniu linagliptyny były podobne do częstości stwierdzanych u pacjentów przyjmujących placebo.

Gdy linagliptynę dodawano do pochodnej sulfonilomocznika (przy leczeniu podstawowym metforminą), częstość występowania hipoglikemii była podwyższona w porównaniu z placebo (patrz punkt 4.8).

Jak wiadomo stosowanie pochodnych sulfonilomocznika i insuliny może powodować hipoglikemię. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas stosowania linagliptyny w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i (lub) insuliną. Można rozpatrywać zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny (patrz punkt 4.2).

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki.

U pacjentów przyjmujących linagliptynę obserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki.

W badaniu oceniającym bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe (CARMELINA) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 2,2 roku potwierdzone ostre zapalenie trzustki zgłoszono u 0,3 % pacjentów leczonych linagliptyną i u 0,1 % pacjentów przyjmujących placebo. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. Jeżeli podejrzewa się, że wystąpiło zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu Trajenta. W razie potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznowiać leczenia produktem Trajenta. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Pemfigoid pęcherzowy

U pacjentów przyjmujących linagliptynę obserwowano występowanie pemfigoidu pęcherzowego.

W badaniu CARMELINA pemfigoid pęcherzowy zgłoszono u 0,2 % pacjentów leczonych linagliptyną i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. W razie podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego u pacjenta należy przerwać leczenie produktem Trajenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ocena interakcji w warunkach *in vitro*

Linagliptyna jest słabym inhibitorem kompetycyjnym izoenzymu CYP o nazwie CYP3A4 oraz

slabym do umiarkowanego inhibitorem mechanizmu działania tego izoenzymu. Linagliptyna nie hamuje jednak aktywności innych izoenzymów CYP i nie jest induktorem izoenzymów CYP. Linagliptyna to substrat glikoproteiny P z niewielką siłą hamujący transport digoksyny odbywający się za pośrednictwem tej glikoproteiny. Na podstawie tych danych oraz na podstawie badań interakcji w warunkach *in vivo* jest mało prawdopodobne, by linagliptyna powodowała interakcje z innymi substratami glikoproteiny P.

Ocena interakcji w warunkach *in vivo*

Wpływ innych produktów leczniczych na linagliptynę

Dane kliniczne przedstawione poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia interakcji o istotnym znaczeniu klinicznym podczas jednoczesnego podawania z innymi produktami leczniczymi jest małe.

Ryfampicyna: jednoczesne wielokrotne podawanie 5 mg linagliptyny z ryfampicyną, silnym induktorem glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało zmniejszeniem AUC i C_{max} linagliptyny w stanie stacjonarnym o odpowiednio 39,6 % i 43,8 % oraz zmniejszeniem hamowania DPP-4 na poziomie minimalnym o około 30 %. Z tego względu pełna skuteczność linagliptyny w skojarzeniu z silnymi induktorami P-gp może być niemożliwa do uzyskania, zwłaszcza jeśli są one podawane długotrwale. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania z innymi silnymi induktorami glikoproteiny P i CYP3A4, jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.

Rytonawir: jednoczesne podawanie pojedynczej doustnej dawki 5 mg linagliptyny i wielu doustnych dawek 200 mg rytonawiru, silnego inhibitora glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało odpowiednio około dwukrotnym i trzykrotnym zwiększeniem AUC i C_{max} linagliptyny. Stężenie niezwiązanej linagliptyny, wynoszące zazwyczaj < 1 % w dawce terapeutycznej, zwiększało się 4–5-krotnie po jednoczesnym podaniu z rytonawirem. Symulacje stężenia linagliptyny w osoczu w stanie stacjonarnym przy stosowaniu rytonawiru i bez jego zastosowania wskazały, że zwiększenie ekspozycji nie wiąże się ze zwiększoną kumulacją. Tych zmian farmakokinetyki linagliptyny nie uznano za znaczące klinicznie. Stąd nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania innych inhibitorów glikoproteiny P i (lub) CYP3A4.

Metformina: podawanie wielu dawek 850 mg metforminy trzy razy na dobę jednocześnie z 10 mg linagliptyny raz na dobę nie zmieniało w klinicznie znaczący sposób farmakokinetyki linagliptyny u zdrowych ochotników.

Pochodne sulfonilomocznika: farmakokinetyka 5 mg linagliptyny w stanie stacjonarnym nie uległa zmianie podczas jednoczesnego podania pojedynczej dawki 1,75 mg glibenklamidu (gliburydu).

Wpływ linagliptyny na inne produkty lecznicze

W opisanych poniżej badaniach klinicznych linagliptyna nie oddziaływała w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę metforminy, gliburydu, symwastatyny, warfaryny, digoksyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych, co stanowi dowód *in vivo* na niewielką skłonność do powodowania interakcji produktu leczniczego z substratami CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glikoproteiny P oraz transportera kationów organicznych (ang. organic cationic transporter, OCT).

Metformina: jednoczesne podawanie wielu dobowych dawek 10 mg linagliptyny z 850 mg metforminy (substratu OCT) nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metforminy u zdrowych ochotników. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem OCT.

Pochodne sulfonilomocznika: jednoczesne podawanie wielu doustnych dawek 5 mg linagliptyny z pojedynczą doustną dawką 1,75 mg glibenklamidu (gliburydu) powodowało klinicznie nieistotne zmniejszenie o 14 % wartości zarówno AUC, jak i C_{max} glibenklamidu. Glibenklamid jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 i dlatego dane te dodatkowo przemawiają za twierdzeniem, że linagliptyna nie jest inhibitorem CYP2C9. Nie należy oczekiwać znaczących klinicznie interakcji z innymi pochodnymi sulfonilomocznika (np. z glipizydem, tolbutamidem i glimepirydem), które – podobnie jak glibenklamid – są eliminowane głównie przez CYP2C9.

Digoksyna: jednoczesne podawanie wielu dawek dobowych 5 mg linagliptyny z wieloma dawkami 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na farmakokinetykę digoksyny u zdrowych ochotników. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem glikoproteiny P w warunkach *in vivo*.

Warfaryna: podawanie wielu dobowych dawek 5 mg linagliptyny nie powodowało zmiany farmakokinetyki S(-) lub R(+) warfaryny (substratu CYP2C9) podawanej w dawce pojedynczej.

Symwastatyna: podawanie wielu dobowych dawek linagliptyny miało minimalny wpływ na farmakokinetykę symwastatyny, wrażliwego substratu CYP3A4, w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników. Po podaniu dawki 10 mg linagliptyny, większej od dawek terapeutycznych, jednocześnie z 40 mg symwastatyny na dobę przez 6 dni, wartość AUC symwastatyny w osoczu zwiększyła się o 34 %, a wartość C_{max} w osoczu o 10 %.

Doustne środki antykoncepcyjne: jednoczesne podawanie 5 mg linagliptyny nie powodowało zmian farmakokinetyki lewonorgestrelu ani etynyloestradiolu w stanie stacjonarnym.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania linagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania linagliptyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie linagliptyny/metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać/wstrzymać podawanie linagliptyny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono żadnych badań nad wpływem linagliptyny na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Linagliptyna nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy jednak powiadomić o ryzyku wystąpienia hipoglikemii, szczególnie podczas jednoczesnego podawania z pochodnymi sulfonilomocznika i (lub) insuliną.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

W zbiorczej analizie danych z badań kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych placebo była podobna do częstości uzyskanej w grupie otrzymującej linagliptynę w dawce 5 mg (63,4 % w porównaniu z 59,1 %). Przerwanie terapii z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących placebo niż u osób stosujących 5 mg linagliptyny (4,3 % w porównaniu z 3,4 %).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym była „hipoglikemia”, która wystąpiła u 14,8 % pacjentów z grupy przyjmującej trzylekową terapię, tzn. linagliptynę, metforminę i pochodną sulfonilomocznika, w porównaniu z 7,6 % pacjentów z grupy przyjmującej placebo.

W badaniach kontrolowanych placebo linagliptyna spowodowała wystąpienie „hipoglikemii” jako

działania niepożądanego u 4,9 % pacjentów. W tym 4,0 % przypadków miało nasilenie łagodne, 0,9 % umiarkowane, a 0,1 % zostało sklasyfikowane jako mające ciężkie nasilenie. Zapalenie trzustki występowało częściej u pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej linagliptynę (7 zdarzeń na 6 580 pacjentów otrzymujących linagliptynę w porównaniu z 2 zdarzeniami na 4 383 pacjentów otrzymujących placebo).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ze względu na wpływ terapii podstawowej na działania niepożądane (np. hipoglikemia), reakcje niepożądane przeanalizowano dla odpowiednich schematów leczenia (monoterapia, dołączenie do leczenia metforminą, dołączenie do leczenia metforminą z pochodną sulfonilomocznika i dołączenie do leczenia insuliną).

Badania kontrolowane placebo zawierały badania, gdzie linagliptynę podawano w:

- monoterapii o krótkim czasie trwania do 4 tygodni
- monoterapii trwającej ≥ 12 tygodni
- dołączeniu do leczenia metforminą
- dołączeniu do leczenia metforminą z pochodną sulfonilomocznika
- dołączeniu do leczenia metforminą z empagliflozyną
- dołączeniu do leczenia insuliną z metforminą lub bez metforminy.

W poniższej tabeli (patrz tabela 1) przedstawiono działania niepożądane, sklasyfikowane według grup układowo-narządowych oraz według preferowanych terminów MedDRA, zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymali 5 mg linagliptyny w badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby w monoterapii lub jako dołączenie do innej terapii.

Działania niepożądane zostały podane z bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania określano jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) lub nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów otrzymujących linagliptynę w dawce 5 mg na dobę w ramach monoterapii lub terapii dodanej w badaniach klinicznych oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Częstość występowania działania niepożądanego
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zapalenie nosa i gardła	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	
Nadwrażliwość (np. nadreaktywność oskrzeli)	niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipoglikemia ¹	bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Kaszel	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Zapalenie trzustki	rzadko [#]
Zaparcia ²	niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Obrzęk naczynioruchowy*	rzadko
Pokrzywka*	rzadko
Wysypka*	niezbyt często
Pemfigoid pęcherzowy	rzadko [#]
Badania diagnostyczne	
Zwiększona aktywność amylazy	niezbyt często
Zwiększona aktywność lipazy**	często

* Na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

** Na podstawie zwiększenia aktywności lipazy > 3 × GGN obserwowanego w badaniach klinicznych

Na podstawie *Badania oceniającego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)*, patrz również poniżej

¹ Działanie niepożądane obserwowane podczas stosowania w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika

² Działanie niepożądane obserwowane podczas stosowania w skojarzeniu z insuliną

Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)

W badaniu CARMELINA oceniano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny w porównaniu z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, potwierdzonym chorobą dużych naczyń krwionośnych lub nerek w wywiadzie (patrz punkt 5.1). W badaniu uczestniczyło 3 494 pacjentów leczonych linagliptyną (5 mg) i 3 485 pacjentów leczonych placebo. Obie metody leczenia były stosowane dodatkowo do standardowego leczenia, uwzględniając lokalne standardy dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących linagliptynę była podobna do częstości obserwowanej u pacjentów otrzymujących placebo. Dane dotyczące bezpieczeństwa uzyskane na podstawie tego badania były zgodne ze znanym wcześniej profilem bezpieczeństwa stosowania linagliptyny.

W leczonej populacji u 3,0 % pacjentów otrzymujących linagliptynę zgłaszano ciężkie zdarzenia hipoglikemiczne (wymagające pomocy medycznej) w porównaniu do 3,1 % pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika w punkcie początkowym, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 2,0 % w grupie pacjentów leczonych linagliptyną i 1,7 % w grupie pacjentów leczonych placebo. Wśród pacjentów stosujących insulinę w punkcie początkowym, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 4,4 % w grupie pacjentów leczonych linagliptyną i 4,9 % w grupie pacjentów leczonych placebo.

W trakcie całego okresu obserwacji w ramach badania potwierdzone ostre zapalenie trzustki zgłoszono u 0,3 % pacjentów leczonych linagliptyną i u 0,1 % pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu CARMELINA pemfigoid pęcherzowy zgłoszono u 0,2 % pacjentów leczonych linagliptyną i u żadnego z pacjentów leczonych placebo.

Dzieci i młodzież

Na ogół w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 profil bezpieczeństwa linagliptyny był podobny do obserwowanego u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Podczas kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u osób zdrowych pojedyncze dawki do 600 mg linagliptyny (co odpowiada 120-krotności zalecanej dawki) były na ogół dobrze tolerowane. Nie ma doświadczeń ze stosowaniem dawek powyżej 600 mg u ludzi.

Terapia

Rozsądnym sposobem postępowania w razie przedawkowania jest wykorzystanie zwykle stosowanych metod wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego materiału z układu pokarmowego, zastosowanie monitoringu klinicznego oraz uruchomienie procedur klinicznych, o ile jest to wymagane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4), kod ATC: A10BH05

Mechanizm działania

Linagliptyna jest inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptydylopeptydaza 4, EC 3.4.14.5) – enzymu biorącego udział w inaktywacji hormonów inkretynowych GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1, ang. glucagon-like peptide-1) oraz GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy, ang. glucose-dependent insulinotropic polypeptide). Hormony te są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. Oba hormony inkretynowe biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Inkretyny są wydzielane przez cały dzień w niewielkim stężeniu podstawowym, ich stężenia rosną natychmiast po przyjęciu posiłku. GLP-1 oraz GIP zwiększają biosyntezę insuliny i jej wydzielanie z komórek beta trzustki w przypadku prawidłowych i zwiększonych stężeń glukozy we krwi. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu z komórek alfa trzustki, co powoduje zmniejszenie ilości glukozy uwalnianej z wątroby. Linagliptyna z dużą skutecznością odwracalnie wiąże się z DPP-4, przez co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się aktywnych wartości stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy. Linagliptyna wiąże się wybiórczo z DPP-4 oraz działa > 10 000 razy bardziej wybiórczo w porównaniu z aktywnością DPP-8 lub DPP-9 w warunkach *in vitro*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeprowadzono 8 randomizowanych, kontrolowanych badań III fazy z udziałem 5 239 pacjentów z cukrzycą typu 2, spośród których 3 319 leczono linagliptyną. W badaniach tych linagliptyną leczonych było 929 pacjentów w wieku 65 lat

i starszych. Terapię linagliptyną podano także 1 238 pacjentom z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek oraz 143 pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Linagliptyna podawana raz na dobę powodowała klinicznie istotną poprawę kontroli glikemii, bez klinicznie znaczącej zmiany masy ciała. Zmniejszenie odsetka hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) było podobne w różnych podgrupach, w tym w podgrupach wyróżnianych ze względu na płeć, wiek, zaburzenia czynności nerek oraz wskaźnik masy ciała (ang. body mass index, BMI). Większy początkowy odsetek HbA_{1c} był powiązany z silniejszym zmniejszeniem HbA_{1c} . W badaniach z zestawieniem danych stwierdzono znamienne różnice w zmniejszeniu stężenia HbA_{1c} między pacjentami rasy azjatyckiej (0,8 %) a pacjentami rasy białej (0,5 %).

Linagliptyna stosowana w monoterapii u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w monoterapii oceniano w trwającym 24 tygodnie badaniu kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Leczenie linagliptyną podawaną raz na dobę w dawce 5 mg zapewniało znaczącą poprawę odsetka HbA_{1c} (zmiana o -0,69 % w porównaniu z placebo) u pacjentów o początkowej wartości HbA_{1c} o około 8 %. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (ang. fasting plasma glucose, FPG) i stężenia glukozy 2 godziny po posiłku (ang. post-prandial glucose, PPG) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w monoterapii oceniano także w kontrolowanym placebo trwającym 18 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów, u których monoterapia metforminą była niewłaściwa ze względu na nietolerancję lub przeciwwskazana z powodu zaburzenia czynności nerek. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA_{1c} (zmiana o -0,57 % w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,09 %. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (FPG) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo.

Linagliptyna jako terapia dodana do leczenia metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w skojarzeniu z metforminą oceniano w kontrolowanym placebo trwającym 24 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA_{1c} (zmiana o -0,64 % w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8 %. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (FPG) i stężenia glukozy po 2 godzinach po posiłku (PPG) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo.

Linagliptyna jako terapia dodana do skojarzonego leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie trwające 24 tygodnie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 5 mg linagliptyny w porównaniu z placebo u pacjentów, u których terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonilomocznika była niewystarczająca. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA_{1c} (zmiana o -0,62 % w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,14 %. W przypadku linagliptyny wykazano u pacjentów także znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (FPG) i stężenia glukozy 2 godziny po posiłku (PPG) w porównaniu z placebo.

Linagliptyna jako terapia dodana do skojarzonego leczenia metforminą i empagliflozyną

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą z empagliflozyną [10 mg (n = 247) lub 25 mg (n = 217)] 24-tygodniowe leczenie linagliptyną w dawce 5 mg jako terapią dodaną spowodowało zmniejszenie skorygowanej średniej wartości HbA_{1c} od punktu początkowego o, odpowiednio, -0,53 % [różnica znamienne wobec dodania placebo -0,32 % (95 % CI -0,52; -0,13)] oraz -0,58 % [różnica znamienne wobec dodania placebo -0,47 % (95 % CI -0,66; -0,28)]. Statystycznie znamienne większy odsetek pacjentów z początkową wartością $HbA_{1c} \geq 7,0$ % i leczonych linagliptyną w dawce 5 mg uzyskał docelową wartość $HbA_{1c} < 7$ % w porównaniu

z placebo.

Linagliptyna jako terapia dodana do leczenia insuliną

W trwającym 24 tygodnie badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z kontrolą placebo oceniano skuteczność i bezpieczeństwo włączenia dodatkowo linagliptyny w dawce 5 mg do monoterapii insuliną lub do leczenia insuliną w skojarzeniu z metforminą i (lub) pioglitazonem. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA_{1c} (-0,65 % w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,3 %. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (FPG), a docelową wartość HbA_{1c} wynoszącą < 7,0 % uzyskano u wyższego odsetka pacjentów stosujących linagliptynę niż w grupie placebo. Wyniki te uzyskano, stosując insulinę w stałej dawce (40,1 j.m.). Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup. Wpływ na stężenie lipidów w osoczu był nieistotny. Obserwowane częstotliwości występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną i u pacjentów otrzymujących placebo były podobne (22,2 % w grupie linagliptyny; 21,2 % w grupie placebo).

Dane o stosowaniu linagliptyny przez 24 miesiące jako terapia dodana do metforminy w porównaniu z glimepirydem

W badaniu, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dodania linagliptyny w dawce 5 mg lub glimepirydu (średnia dawka 3 mg) do leczenia metforminą w monoterapii u pacjentów z niewyrównaną glikemią, uzyskano średnie zmniejszenie wartości HbA_{1c} o -0,16 % dodając linagliptynę (średnia początkowa wartość HbA_{1c} 7,69 %) oraz o -0,36 % dodając glimepiryd (średnia początkowa wartość HbA_{1c} 7,69 %), co przy zastosowanym leczeniu stanowi średnią różnicę w wartości HbA_{1c} rzędu 0,20 % (97,5 % CI: 0,09; 0,299). Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej linagliptynę (7,5 %) była znamiennej mniejsza niż w grupie otrzymującej glimepiryd (36,1 %). U pacjentów leczonych linagliptyną występowało znamienne średnie zmniejszenie masy ciała w stosunku do punktu początkowego w porównaniu ze znacznym zwiększeniem masy ciała u pacjentów, którym podawano glimepiryd (-1,39 kg w porównaniu z +1,29 kg).

Linagliptyna jako terapia dodana u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, 12-tygodniowe badanie kontrolowane placebo (stała dawka leku podstawowego) i 40-tygodniowa kontynuacja badania kontrolowanego placebo (zmienna dawka leku podstawowego)

W trwającym 12 tygodni badaniu, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, również oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny względem placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężką niewydolnością nerek. Podczas badania podawano stałą dawkę podstawowych leków przeciwcukrzycowych. U większości pacjentów (80,5 %) lekiem podstawowym była insulina w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, w tym pochodną sulfonilomocznika, glinidem i pioglitazonem. Podczas 40-tygodniowego okresu obserwacji dozwolona była modyfikacja dawki podstawowych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych.

Linagliptyna pozwoliła uzyskać znaczną poprawę w zakresie HbA_{1c} (zmiana o -0,59 % w porównaniu z placebo po 12 tygodniach) w stosunku do średniej początkowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 8,2 %. Po 52 tygodniach zaobserwowana różnica wartości HbA_{1c} względem placebo wynosiła -0,72 %.

Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup. Częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była większa niż w grupie placebo z powodu zwiększenia liczby bezobjawowych incydentów hipoglikemii. Nie stwierdzono różnic w zakresie liczby ciężkich incydentów hipoglikemii pomiędzy grupami.

Linagliptyna jako terapia dodana u osób w podeszłym wieku (w wieku ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2
Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny u osób w podeszłym wieku (w wieku ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2 było oceniane w trwającym 24 tygodnie badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Pacjenci otrzymywali metforminę i (lub) pochodną sulfonilomocznika, i (lub) insulinę, jako leczenie podstawowe. Dawki podstawowych produktów leczniczych przeciwcukrzycowych były stałe przez pierwsze 12 tygodni, po tym czasie zezwolono na ich dostosowanie. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę HbA_{1c} (zmiana o -0,64 % w porównaniu z placebo po 24 tygodniach) przy średniej początkowej wartości HbA_{1c} wynoszącej 7,8 %.

Linagliptyna wykazała także znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (FPG) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)

CARMELINA było randomizowanym badaniem z udziałem 6 979 pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych większym ryzykiem sercowo-naczyniowym, potwierdzonym chorobą dużych naczyń krwionośnych lub nerek w wywiadzie, którzy otrzymywali leczenie linagliptyną 5 mg (3 494) lub placebo (3 485) dodane do standardowego leczenia, uwzględniając lokalne standardy dla HbA_{1c}, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby nerek. Populacja badania obejmowała 1 211 (17,4 %) pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz 4 348 (62,3 %) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U około 19 % pacjentów eGFR wynosiło od ≥ 45 do < 60 ml/min/1,73 m², u 28 % pacjentów eGFR wynosiło od ≥ 30 do < 45 ml/min/1,73 m² i u 15 % eGFR wynosiło < 30 ml/min/1,73 m². Średnia wartość początkowa HbA_{1c} wynosiła 8,0 %.

Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (ang. non-inferiority) pod względem pierwszorzędnego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, złożonego z czasu do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu, lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (3-punktowy MACE). Złożony nerkowy punkt końcowy był zdefiniowany jako zgon z powodu choroby nerek lub długotrwała schyłkowa niewydolność nerek, lub długotrwałe obniżenie wartości eGFR o 40 % lub więcej.

Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 2,2 roku linagliptyna po dodaniu do zwykłego leczenia nie zwiększała ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń nerkowych. Nie obserwowano podwyższonego ryzyka hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca, która była dodatkowym ustalonym punktem końcowym, w porównaniu ze zwykłym leczeniem bez stosowania linagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (patrz tabela 2).

Tabela 2 Wyniki sercowo-naczyniowe i nerkowe według grup leczenia w badaniu CARMELINA

	Linagliptyna 5 mg		Placebo		Współczynniki ryzyka (95 % CI)
	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1 000 PY*	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1 000 PY*	
Liczba pacjentów	3 494		3 485		
Pierwszorzędowy złożony punkt sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, udar mózgu nieprowadzący do zgonu)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Drugorzędowy złożony punkt nerkowy (zgon z powodu choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, długotrwałe obniżenie wartości eGFR o 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)

Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY = ang. *patient years* = pacjentolata

** Badanie typu „non-inferiority” w celu wykazania, że górny pułap 95 % CI dla współczynnika ryzyka wynosi mniej niż 1,3

W analizach dotyczących progresji albuminurii (zmiana z normoalbuminurii do mikro- lub makroalbuminurii lub z mikroalbuminurii do makroalbuminurii) szacowany współczynnik ryzyka wynosił 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) dla linagliptyny w porównaniu z placebo.

Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe linagliptyny (CAROLINA)

CAROLINA było randomizowanym badaniem z udziałem 6 033 pacjentów z wczesną cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub potwierdzonymi powikłaniami, którzy otrzymywali leczenie linagliptyną 5 mg (3 023) lub glimepirydem 1-4 mg (3 010) dodane do standardowego leczenia (w tym terapia podstawowa metforminą u 83 % pacjentów), uwzględniając lokalne standardy dla HbA_{1c} i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Średni wiek populacji badania wynosił 64 lata i obejmował 2 030 (34 %) pacjentów w wieku ≥ 70 lat. Populacja badania obejmowała 2 089 (35 %) pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i 1 130 (19 %) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² w punkcie początkowym. Średnia wartość HbA_{1c} w punkcie początkowym wynosiła 7,15 %.

Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (ang. non-inferiority) pod względem pierwszorzędnego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, złożonego z czasu do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu, lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (3-punktowy MACE).

Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 6,25 roku linagliptyna nie zwiększała ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (patrz tabela 3) w porównaniu z glimepirydem. Wyniki były spójne dla pacjentów leczonych metforminą lub bez metforminy.

Tabela 3 Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) i śmiertelność według grup leczenia w badaniu CAROLINA

	Linagliptyna 5 mg		Glimepiryd (1-4 mg)		Współczynnik ryzyka (95 % CI)
	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1 000 PY*	Liczba uczestników (%)	Częstość występowania na 1 000 PY*	
Liczba pacjentów	3 023		3 010		
Pierwszorządowy złożony punkt sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, udar mózgu nieprowadzący do zgonu)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca (HHF)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY = ang. *patient years* = pacjentolata

** Badanie typu „non-inferiority” w celu wykazania, że górny pułap 95 % CI dla współczynnika ryzyka wynosi mniej niż 1,3

Przez cały okres leczenia (mediana czasu leczenia 5,9 roku) odsetek pacjentów z umiarkowaną bądź ciężką hipoglikemią wynosił 6,5 % w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 30,9 % w grupie przyjmującej glimepiryd; ciężka hipoglikemia wystąpiła u 0,3 % pacjentów w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 2,2 % w grupie przyjmującej glimepiryd.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych (DINAMO) przez 26 tygodni z okresem kontynuacji prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniającym bezpieczeństwo stosowania, z aktywnym leczeniem, trwającym do 52 tygodni badano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania 10 mg empagliflozyny z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg lub 5 mg linagliptyny podawanej raz na dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2.

Średnia wartość HbA_{1c} w punkcie początkowym wynosiła 8,03 %. Leczenie linagliptyną w dawce 5 mg nie przyniosło istotnej poprawy wartości HbA_{1c}. Różnica w leczeniu na podstawie skorygowanej średniej zmiany wartości HbA_{1c} między linagliptyną a placebo po 26 tygodniach wynosiła -0,34 % (95 % CI: -0,99, 0,30; p = 0,2935). Skorygowana średnia zmiana wartości HbA_{1c} w stosunku do punktu początkowego wynosiła 0,33 % u pacjentów leczonych linagliptyną i 0,68 % u pacjentów leczonych placebo (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka linagliptyny została szeroko scharakteryzowana u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po doustnym podaniu dawki 5 mg zdrowym ochotnikom lub pacjentom linagliptyna była gwałtownie wchłaniana, przy czym szczytowe stężenie w osoczu (mediana czasu T_{max}) występowało 1,5 godziny po podaniu dawki.

Stężenia linagliptyny w osoczu maleją według modelu trójfazowego, przy czym długi końcowy okres półtrwania (wynoszący w przypadku linagliptyny ponad 100 godzin) wiąże się głównie z możliwym do wysycenia, silnym wiązaniem linagliptyny z DPP-4 i nie przyczynia się do kumulacji produktu leczniczego. Skuteczny okres półtrwania dla kumulacji linagliptyny określony po doustnym podaniu wielu dawek 5 mg linagliptyny wynosi około 12 godzin. Po podawaniu linagliptyny raz na dobę w dawce 5 mg stan stacjonarny stężeń w osoczu występuje po podaniu trzeciej dawki. Wartość AUC linagliptyny w osoczu zwiększała się o około 33 % po podawaniu dawek 5 mg w stanie stacjonarnym w porównaniu z pierwszą dawką. Współczynniki zmienności wartości AUC linagliptyny w obrębie wyników pacjenta i między pacjentami były niewielkie (odpowiednio 12,6 % i 28,5 %). Ze względu na zależność wiązania linagliptyny z DPP-4 od stężenia farmakokinetyka linagliptyny mierzona na podstawie ekspozycji całkowitej nie jest liniowa; w rzeczywistości wartość całkowitego stężenia linagliptyny w osoczu (AUC) zwiększała się w sposób mniej niż proporcjonalnie zależny od dawki, natomiast AUC niezwiązanego leku wzrasta w przybliżeniu w sposób proporcjonalnie zależny od dawki. Farmakokinetyka linagliptyny była na ogół podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność linagliptyny wynosi około 30 %. Jednoczesne podanie linagliptyny z posiłkiem bogatym w tłuszcze powodowało wydłużenie czasu do wystąpienia C_{max} o 2 godziny oraz zmniejszenie wartości C_{max} o 15 %, ale nie obserwowano wpływu na wartość $AUC_{0-72 \text{ godz}}$. Nie oczekuje się klinicznie istotnego wpływu zmian wartości C_{max} i T_{max} , stąd linagliptynę można podawać z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

W wyniku wiązania z tkankami średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 5 mg linagliptyny zdrowym osobom wynosi około 1 110 litrów, co wskazuje na znaczny stopień dystrybucji linagliptyny do tkanek. Wiązanie linagliptyny z białkami osocza zależy od stężenia, zmniejszając się z około 99 % przy stężeniu 1 nmol/l do 75-89 % przy stężeniu ≥ 30 nmol/l, co odzwierciedla wysycanie wiązania z DPP-4 wraz ze wzrostem stężenia linagliptyny. W dużych stężeniach, gdy DPP-4 było w pełni wysyczone, 70-80 % linagliptyny wiązało się z innymi białkami osocza niż DPP-4, stąd 30-20 % pozostawało w osoczu w stanie niezwiązanym.

Metabolizm

Po doustnym podaniu 10 mg [^{14}C] linagliptyny około 5 % radioaktywności zostało wydalone z moczem. Metabolizm odgrywa podrzędną rolę w eliminacji linagliptyny. Wykryto jeden główny metabolit o względnej ekspozycji stanowiącej 13,3 % ekspozycji linagliptyny w stanie stacjonarnym, przy czym stwierdzono, że metabolit ten był nieaktywny farmakologicznie i dlatego nie wpływał na aktywność linagliptyny w zakresie hamowania DPP-4 w osoczu.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym osobom dawki [^{14}C] linagliptyny około 85 % podanej radioaktywności było wydalone z kałem (80 %) lub moczem (5 %) w ciągu 4 dni od podania dawki. Klirens nerkowy w stanie stacjonarnym wynosił około 70 ml/min.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W celu oceny farmakokinetyki linagliptyny (dawka 5 mg) u pacjentów z różnymi stopniami przewlekłej niewydolności nerek w porównaniu z kontrolną grupą zdrowych osób o prawidłowej czynności nerek przeprowadzono otwarte badanie kliniczne z wielokrotnym podawaniem dawek.

Badaniem tym objęto pacjentów z niewydolnością nerek sklasyfikowaną na podstawie klirensu kreatyniny jako łagodną (od 50 do < 80 ml/min), umiarkowaną (od 30 do < 50 ml/min) oraz ciężką (< 30 ml/min), jak również hemodializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (ang. end-stage renal disease, ESRD). Ponadto pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężką niewydolnością nerek (< 30 ml/min) porównywano z pacjentami z cukrzycą typu 2, u których czynność nerek była prawidłowa. Klirens kreatyniny mierzono w ramach 24-godzinnego pomiaru klirensu kreatyniny w moczu lub szacowano na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy, korzystając ze wzoru Cockcrofta-Gaulta: $CrCl = (140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała} / 72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy} [\times 0,85 \text{ dla kobiet}]$, gdzie wiek wyrażony jest w latach, masa ciała w kg, a stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl. W stanie stacjonarnym ekspozycja na linagliptynę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek była porównywalna z osobami zdrowymi. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek obserwowano umiarkowane zwiększenie ekspozycji o około 1,7 raza w porównaniu z kontrolą. Ekspozycja u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek była około 1,4 raza większa niż u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których czynność nerek była prawidłowa. Przewidywane wartości AUC dla linagliptyny w stanie stacjonarnym u pacjentów z ESRD wskazywały ekspozycję porównywalną do ekspozycji u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto nie oczekuje się eliminacji linagliptyny w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej, w stopniu znaczącym terapeutycznie. Dlatego też u pacjentów nie jest konieczne dostosowywanie dawki linagliptyny ze względu na stopień niewydolności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów bez cukrzycy, u których występowała łagodna, umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby (według klasyfikacji Childa-Pugha), średnie wartości AUC i $C_{\max}$ dla linagliptyny po podaniu wielu dawek 5 mg linagliptyny, były podobne do wartości z odpowiednio dobranych grup kontrolnych złożonych ze zdrowych osób. Nie proponuje się dostosowywania dawkowania linagliptyny u pacjentów z cukrzycą, u których występują łagodne, umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby.

Wskaźnik masy ciała (BMI)

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku ze względu na BMI. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań fazy I i fazy II stwierdzono, że BMI nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. Badania kliniczne przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu były przeprowadzane u osób o BMI do 40 kg/m².

Płeć

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku ze względu na płeć. Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań fazy I i fazy II stwierdzono, że płeć nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny.

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku ze względu na wiek u osób w wieku do 80 lat, ponieważ na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań fazy I i fazy II stwierdzono, że wiek nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. U pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat; najstarszy pacjent miał 78 lat) stężenia linagliptyny w osoczu były porównywalne ze stężeniami u młodszych osób.

Dzieci i młodzież

W pediatrycznym badaniu fazy II badano farmakokinetykę i farmakodynamikę linagliptyny w dawce 1 mg i 5 mg u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników. Dawka 5 mg linagliptyny wykazywała większą skuteczność niż dawka 1 mg w odniesieniu do hamowania DPP-4 przy minimalnym stężeniu (72 % w porównaniu z 32 %, $p = 0,0050$) i numerycznie większą redukcję skorygowanej średniej zmiany HbA_{1c} w stosunku do punktu początkowego (-0,63 % w porównaniu z -0,48 %, różnica nieznamienna). Ze względu na ograniczony charakter tego zestawienia danych, wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

W pediatrycznym badaniu fazy III badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmiana wartości

HbA_{1c} w stosunku do punktu początkowego) linagliptyny w dawce 5 mg u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2. Obserwowana zależność odpowiedzi od ekspozycji była ogólnie porównywalna u dzieci i młodzieży oraz dorosłych pacjentów, niemniej oszacowano, że u dzieci działanie leku jest słabsze. Po podaniu doustnym linagliptyny uzyskano ekspozycję w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów. Obserwowana średnia geometryczna stężenia minimalnych i średnia geometryczna stężenia w stanie stacjonarnym po 1,5 godziny od podania (co stanowi w przybliżeniu czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia t_{max}) wynosiła odpowiednio 4,30 nmol/l i 12,6 nmol/l. Odpowiadające temu stężenia w osoczu u dorosłych pacjentów wynosiły 6,04 nmol/l i 15,1 nmol/l.

Rasa

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku ze względu na rasę. Rasa nie wpływa w oczywisty sposób na stężenia linagliptyny w osoczu, co stwierdzono na podstawie złożonej analizy dostępnych danych farmakokinetycznych obejmujących pacjentów rasy białej oraz pochodzenia latynoskiego, afrykańskiego i azjatyckiego. Ponadto stwierdzono podobieństwo farmakokinetycznych parametrów linagliptyny w dedykowanych badaniach fazy I u zdrowych ochotników z Japonii i Chin oraz u zdrowych ochotników rasy białej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U myszy i szczurów, którym wielokrotnie podawano dawki linagliptyny ponad 300-krotnie przewyższające dawki podawane ludziom, docelowymi narządami działań toksycznych są głównie wątroba, nerki i przewód pokarmowy.

U szczurów obserwowano wpływ na narządy rozrodcze, tarczycę oraz narządy limfatyczne przy ekspozycji ponad 1 500 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka. U psów przy średnich dawkach obserwowano silne reakcje pseudoalergiczne, w następstwie których dochodziło do zmian sercowo-naczyniowych; uznano je za specyficzne dla psów. U makaków jawajskich, przy ekspozycji ponad 450 razy większej od ekspozycji u człowieka, docelowymi narządami działań toksycznych były wątroba, nerki, żołądek, narządy rozrodcze, grasica, śledziona oraz węzły chłonne. U małp tych przy ekspozycji ponad 100-krotnie przekraczającej ekspozycję u człowieka, dochodziło głównie do podrażnienia żołądka.

Linagliptyna i jej główny metabolit nie wykazują potencjalnego działania genotoksycznego. Trwające 2 lata badania karcynogenności dawek doustnych na szczurach i myszach nie dostarczyły żadnych dowodów na karcynogenność u szczurów ani u samców myszy. Uznaje się, że znacząco częstsze występowanie chłoniaka złośliwego tylko u samic myszy po zastosowaniu największej dawki (> 200 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka) nie ma zastosowania w przypadku ludzi (wyjaśnienie: zjawisko bez związku z terapią, wynikające z wysoce zmiennego występowania w populacji podstawowej). Na podstawie tych badań nie ma powodów do obaw o działania karcynogenne u ludzi.

Największa dawka, po której nie stwierdza się działań niepożądanych (NOAEL) na płodność, wczesny rozwój embrionalny oraz działania teratogenne u szczurów, określono na poziomie > 900 razy wyższym niż ekspozycja u człowieka. Wartość NOAEL dotycząca działań toksycznych na matkę, zarodek, płód i potomstwo szczurów była 49 razy większa niż ekspozycja u człowieka. U królików nie obserwowano działań teratogennych w stężeniach > 1 000 razy większych niż ekspozycja u człowieka. U królików wyznaczono wartość NOAEL dotyczącą toksyczności dla zarodka i płodu 78-krotnie większą niż ekspozycja u człowieka, a wartość NOAEL dotyczącą toksyczności dla matki była 2,1 raza większa niż ekspozycja u człowieka. Stąd uznano, że wpływ linagliptyny na reprodukcję w wyniku ekspozycji ludzi na dawki terapeutyczne jest mało prawdopodobny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Mannitol

Skrobia preżelowana (kukurydziana)

Skrobia kukurydziana

Kopowidon

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Makrogol (6000)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry perforowane z alu/alu podzielne na dawki pojedyncze w pudełkach zawierających 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 i 120 × 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/707/001 (10 × 1 tabletek)

EU/1/11/707/002 (14 × 1 tabletek)

EU/1/11/707/003 (28 × 1 tabletek)

EU/1/11/707/004 (30 × 1 tabletek)
EU/1/11/707/005 (56 × 1 tabletek)
EU/1/11/707/006 (60 × 1 tabletek)
EU/1/11/707/007 (84 × 1 tabletek)
EU/1/11/707/008 (90 × 1 tabletek)
EU/1/11/707/009 (98 × 1 tabletek)
EU/1/11/707/010 (100 × 1 tabletek)
EU/1/11/707/011 (120 × 1 tabletek)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 sierpnia 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2016 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trajenta 5 mg tabletki powlekane
linagliptyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 5 mg linagliptyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Trajenta 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY (PERFOROWANE)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Trajenta 5 mg tabletki
linagliptyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Trajenta 5 mg tabletki powlekane linagliptyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Trajenta i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Trajenta
3. Jak przyjmować lek Trajenta
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Trajenta
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Trajenta i w jakim celu się go stosuje

Lek Trajenta zawiera substancję czynną linagliptynę, która należy do grupy leków nazywanych „doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi”. Doustne leki przeciwcukrzycowe są stosowane w leczeniu dużego stężenia cukru we krwi. Leki te pomagają organizmowi w zmniejszaniu ilości cukru we krwi.

Lek Trajenta jest stosowany w leczeniu cukrzycy typu 2 u dorosłych, kiedy tej choroby nie można kontrolować we właściwy sposób za pomocą jednego doustnego leku przeciwcukrzycowego (metformina lub pochodne sulfonilomocznika) lub samej diety i ćwiczeń fizycznych. Lek Trajenta można stosować jednocześnie z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, np. metforminą, pochodnymi sulfonilomocznika (np. glimepiryd, glipizyd), empagliflozyną lub insuliną.

Istotne jest kontynuowanie diety i ćwiczeń fizycznych zaleconych przez lekarza lub pielęgniarkę.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Trajenta

Kiedy nie przyjmować leku Trajenta

- jeśli pacjent ma uczulenie na linagliptynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Trajenta należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli u pacjenta występuje cukrzyca typu 1 (organizm pacjenta nie wytwarza insuliny) lub cukrzycowa kwasica ketonowa (powikłanie cukrzycy objawiające się dużym stężeniem cukru we krwi, szybką utratą masy ciała, nudnościami lub wymiotami). Leku Trajenta nie należy stosować w leczeniu tych schorzeń.
- jeśli pacjent przyjmuje lek przeciwcukrzycowy nazywany „pochodną sulfonilomocznika” (np. glimepiryd, glipizyd), lekarz może zalecić zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika, jeśli równocześnie jest przyjmowany lek Trajenta, aby uniknąć zbyt niskiego

- zmniejszenia stężenia cukru we krwi.
- jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na którykolwiek z innych leków, przyjmowanych wcześniej w celu zmniejszenia stężenia cukru we krwi.
- jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości choroba trzustki.

Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy ostrego zapalenia trzustki, takie jak ciężki i uporczywy ból brzucha, należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta pojawią się pęcherze na skórze, może to być objaw choroby określanej jako pemfigoid pęcherzowy. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Trajenta.

Cukrzycowe zmiany na skórze to powszechnie występujące powikłania cukrzycy. Należy przestrzegać zaleceń dotyczących pielęgnacji skóry i stóp, przekazanych przez lekarza lub pielęgniarkę.

Dzieci i młodzież

Lek Trajenta nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie jest skuteczny u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat. Nie wiadomo, czy ten lek jest bezpieczny i skuteczny, gdy jest stosowany u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

Lek Trajenta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki zawierające którąkolwiek z wymienionych substancji czynnych:

- Karbamazepinę, fenobarbital lub fenytoinę. Leki te mogą być stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) lub przewlekłego bólu.
- Ryfampicynę. Jest to antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń, takich jak gruźlica.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy lek Trajenta jest szkodliwy dla nienarodzonych dzieci, dlatego jest zalecane unikanie stosowania leku Trajenta w okresie ciąży.

Nie wiadomo, czy lek Trajenta przenika do mleka ludzkiego. Lekarz musi zdecydować, czy należy przerwać karmienie piersią, czy przerwać/wstrzymać terapię lekiem Trajenta.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Trajenta nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Przyjmowanie leku Trajenta w skojarzeniu z lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika i (lub) insuliną może być przyczyną zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii), co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub pracy bez mocnego oparcia dla nóg. Jednak zaleca się częstsze kontrolowanie stężenia glukozy we krwi w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii, zwłaszcza w przypadku stosowania leku Trajenta w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika i (lub) insuliną.

3. Jak przyjmować lek Trajenta

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Trajenta to jedna tabletką 5 mg raz na dobę.

Lek Trajenta można przyjmować zarówno z posiłkiem, jak i bez niego.

Lekarz może zalecić stosowanie leku Trajenta razem z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym. Wszystkie leki należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepszy wynik leczenia.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Trajenta

W przypadku przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Trajenta należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Trajenta

- Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę leku Trajenta, powinien ją przyjąć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Jednak jeśli zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki leku, to nie należy przyjmować dawki pominiętej.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nigdy nie należy przyjmować dwóch dawek tego samego dnia.

Przerwanie przyjmowania leku Trajenta

Nie należy przerywać przyjmowania leku Trajenta bez konsultacji z lekarzem. Po przerwaniu przyjmowania leku Trajenta może się zwiększyć stężenie cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre objawy wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej

Należy przerwać przyjmowanie leku Trajenta i natychmiast skontaktować się z lekarzem, w przypadku wystąpienia następujących objawów związanych z małym stężeniem cukru we krwi: drżenie, pocenie się, niepokój, niewyraźne widzenie, mrowienie warg, bladość, zmiany nastroju lub splątanie (hipoglikemia). Hipoglikemia (częstość: może wystąpić bardzo często, występuje u więcej niż u 1 na 10 osób) jest znanym działaniem niepożądanym leczenia lekiem Trajenta przyjmowanego jednocześnie z metforminą i pochodną sulfonilomocznika.

U niektórych pacjentów występowały reakcje alergiczne (nadwrażliwość; częstość występowania niezbyt często, występuje u nie więcej niż 1 na 100 osób) w trakcie przyjmowania leku Trajenta w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy, które mogą być ciężkie, w tym świszczący oddech i duszność (nadreaktywność oskrzeli; częstość występowania nieznana, częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). U niektórych pacjentów występowała wysypka (częstość występowania niezbyt często), pokrzywka (pokrzywka; częstość występowania rzadko, występuje u nie więcej niż 1 na 1 000 osób) i obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, które mogą powodować trudności z oddychaniem lub przełykaniem (obrzęk naczynioruchowy; częstość występowania rzadko). Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek z wyżej wymienionych oznak choroby, należy przerwać przyjmowanie leku Trajenta i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może przepisać lek stosowany w leczeniu reakcji alergicznej i przepisać inny lek stosowany w leczeniu cukrzycy.

Podczas przyjmowania leku Trajenta w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy u niektórych pacjentów występowało zapalenie trzustki (zapalenie trzustki; częstość występowania rzadko, występuje u nie więcej niż 1 na 1 000 osób).

Należy ZAPRZESTĄĆ przyjmowania leku Trajenta i natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych:

- Silny i uporczywy ból brzucha (w okolicy żołądka), który może promieniować do pleców, jak również nudności i wymioty, ponieważ mogą to być objawy zapalenia trzustki.

Podczas przyjmowania leku Trajenta w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy u niektórych pacjentów wystąpiły następujące działania niepożądane:

- Często: zwiększenie aktywności lipazy we krwi.
- Niezbyt często: zapalenie nosa lub gardła (zapalenie nosogardzieli), kaszel, zaparcia (w skojarzeniu z insuliną), zwiększenie aktywności amylazy we krwi.
- Rzadko: powstawanie pęcherzy na skórze (pemfigoid pęcherzowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Trajenta

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować leku Trajenta, jeśli opakowanie zostało uszkodzone lub widoczne są ślady ingerencji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Trajenta

- Substancją czynną leku jest linagliptyna.
Każda tabletką powlekana (tabletką) zawiera 5 mg linagliptyny.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: mannitol, skrobia przeżelowana (kukurydziana), skrobia kukurydziana, kopowidon, magnezu stearynian.
Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, makrogol (6000), żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Trajenta i co zawiera opakowanie

- Tabletki Trajenta 5 mg są to okrągłe tabletki powlekane barwy jasnoczerwonej, o średnicy 8 mm, z wytłoczonym symbolem „D5” po jednej stronie i logo firmy Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.
- Lek Trajenta jest dostępny w blistrach perforowanych z aluminium/aluminium podzielnych na dawki pojedyncze. Wielkości opakowań to 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 lub 120 × 1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowych przedstawicieli podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z 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 hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczególne informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.