

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 Trajenta jest wskazany w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów:

stosowanie w monoterapii

- u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek.

stosowanie w terapii skojarzonej

- w skojarzeniu z metforminą, kiedy stosowanie wyłącznie metforminy w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
- w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i metforminą, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych produktów leczniczych w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.
- w skojarzeniu z insuliną stosowaną z metforminą lub bez metforminy, gdy ten sposób leczenia w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka linagliptyny wynosi 5 mg raz na dobę. W przypadku dodania linagliptyny do metforminy, dawkowanie 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), może być konieczne 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 zaburzenia czynności wątroby nie jest wymagane dostosowywanie dawki, jednakże brakuje doświadczeń klinicznych dotyczących takich pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki leku na podstawie wieku pacjenta.

Jednakże, doświadczenie kliniczne u pacjentów w wieku powyżej 80 lat jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt w tej grupie pacjentów.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności linagliptyny u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Tabletki mogą być zażywane niezależnie od posiłków o każdej porze dnia. W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy zażywać 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 enzymu DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach po wprowadzeniu linagliptyny do obrotu, raportowano spontaniczne objawy niepożądane ostrego zapalenia trzustki. 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.

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 słabym 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 stosowania 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 czterokrotnie-pięciokrotnie 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, glikoproteiną P oraz transporterem kationów organicznych (OCT, ang. organic cationic transporter).

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 sulfonylomocznika: 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 sulfonylomocznika (np. z glipizydem, tolbutamidem i glimepirydem), które - podobnie jak glibenklamid - są eliminowane głównie przez CYP2C9.

Digoksyna: jednoczesne podawanie wielu dawek 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 codziennie 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 ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani 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 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

W zbiorczej analizie danych z badań kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących placebo była podobna do częstości uzyskanej w grupie otrzymującej linagliptynę w dawce 5 mg (63,1% w porównaniu z 60,3%).

Przerwanie udziału w badaniu z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych było częstsze w grupie pacjentów otrzymujących placebo niż u osób stosujących 5 mg linagliptyny (4,4% w porównaniu z 3,3%).

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

W badaniach kontrolowanych placebo linagliptyna spowodowała wystąpienie „hipoglikemii” jako działania niepożądanego u 6,2% pacjentów. W tym 5,1% przypadków hipoglikemii miało nasilenie łagodne, 1,0% umiarkowane, a 0,1% zostało sklasyfikowane jako ciężkie. Zapalenie trzustki występowało częściej u pacjentów z grupy przyjmującej linagliptynę (5 zdarzeń na 4302 pacjentów otrzymujących linagliptynę w porównaniu do 1 zdarzenia na 2364 pacjentów otrzymujących placebo).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Ze względu na wpływ terapii podstawowej na działania niepożądane (np. hipoglikemia), reakcje niepożądane przeanalizowano i przedstawiono 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 co najmniej 12 tygodni
- dołączeniu do leczenia metforminą
- dołączeniu do leczenia metforminą z pochodną sulfonilomocznika
- 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, według schematów leczenia.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) lub częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów przyjmujących linagliptynę w dawce 5 mg na dobę w ramach monoterapii lub terapii skojarzonej (częstości ustalone na podstawie zbiorczej analizy z badań kontrolowanych placebo) w badaniach klinicznych oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

	Działania niepożądane wg schematu leczenia			
Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Linagliptyna w monoterapii	Linagliptyna + metformina	Linagliptyna + metformina + pochodna sulfonilomocznika	Linagliptyna + insulina
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
<i>Zapalenie nosa i gardła</i>	niezbyt często	niezbyt często	częstość nieznana	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego				
<i>Nadwrażliwość (np. nadreaktywność oskrzeli)</i>	częstość nieznana	rzadko	częstość nieznana	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
<i>Hipoglikemia</i>			bardzo często	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
<i>Kaszel</i>	niezbyt często	niezbyt często	częstość nieznana	niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit				
<i>Zapalenie trzustki</i>	częstość nieznana	częstość nieznana	częstość nieznana	niezbyt często
<i>Zaparcia</i>				niezbyt często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
<i>Obrzęk naczynioruchowy*</i>	rzadko			
<i>Pokrzywka*</i>	rzadko			
<i>Wysypka*</i>	niezbyt często			
<i>Pemfigoid pęcherzowy*</i>	częstość nieznana			
Badania diagnostyczne				
<i>Zwiększona aktywność amylazy</i>	niezbyt często	niezbyt często	częstość nieznana	częstość nieznana

* Na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

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: Produkty lecznicze 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 ponad 10 tysięcy 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 przeprowadzono 8 randomizowanych, kontrolowanych badań III fazy z udziałem 5239 pacjentów z cukrzycą typu 2, spośród których 3319 leczono linagliptyną. W badaniach tych linagliptyną leczonych było 929 pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Terapię linagliptyną podano także 1238 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 A1c (HbA1c) było podobne w różnych podgrupach, w tym w podgrupach wyróżnianych ze względu na płeć, wiek, zaburzenia czynności nerek oraz wskaźnik masy ciała (BMI, ang. body mass index), a większy wyjściowy odsetek HbA1c był powiązany z silniejszym zmniejszeniem HbA1c. W badaniach z zestawieniem danych stwierdzono statystycznie większą różnicę w zmniejszeniu stężenia HbA1c 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 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 HbA1c (zmiana o -0,69% w porównaniu z placebo) u pacjentów o początkowej wartości HbA1c o ok. 8%. W przypadku

linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (FPG, ang. fasting plasma glucose) i stężenia glukozy 2 godziny po posiłku (PPG, ang. post-prandial glucose) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo.

Skuteczność i bezpieczeństwo 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 HbA1c (zmiana o -0,57% w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c 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.

Dodanie linagliptyny do leczenia metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo linagliptyny w skojarzeniu z metforminą oceniano w kontrolowanym placebo trwającym 24 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA1c (zmiana o -0,64 % w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c 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.

Dodanie linagliptyny do skojarzonego leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie trwające 24 tygodnie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 5 mg linagliptyny w porównaniu z placebo u pacjentów, u których terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonilomocznika była niewystarczająca. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA1c (zmiana o -0,62% w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c 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.

Dodanie linagliptyny 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 HbA1c (-0,65% w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 8,3%. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (FPG), a docelową wartość HbA1c wynoszącą < 7,0% uzyskano u wyższego odsetka pacjentów stosujących linagliptynę niż w grupie placebo. Wyniki te uzyskano, stosując insulinę w stałej dawce (40,1 UI). Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup. Wpływ na stężenie lipidów w osoczu był nieistotny. Obserwowane częstości występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną i u pacjentów otrzymujących placebo były zbliżone (22,2% w grupie linagliptyny; 21,2% w grupie placebo).

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

W badaniu, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dodania linagliptyny w dawce 5 mg lub glimepirydu (o średniej wartości dawki 3 mg) do leczenia metforminą w monoterapii u pacjentów z niewyrównaną glikemią, uzyskano zmniejszenie wartości HbA1c średnio o -0,16% dodając linagliptynę (średnia początkowa wartość HbA1c 7,69%) oraz o -0,36% dodając glimepiryd (średnia początkowa wartość HbA1c 7,69%), co przy zastosowanym leczeniu stanowi średnią różnicę w wartości HbA1c rzędu 0,20% (97,5% przedział ufności 0,09-0,299). Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej linagliptynę (7,5%) była znamienne mniejsza, niż w grupie otrzymującej glimepiryd (36,1%). U pacjentów leczonych linagliptyną występowało znamienne

zmniejszenie średniej wyjściowej masy ciała (-1,39 kg) w porównaniu ze znacznym zwiększeniem masy ciała u pacjentów otrzymujących glimepiryd (+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)

Przeprowadzono również 12-tygodniowe podwójnie zaślepienie badanie skuteczności i bezpieczeństwa 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-tygodniowej kontynuacji badania, dozwolone były zmiany w podstawowym schemacie leczenia przeciwcukrzycowego.

Linagliptyna pozwoliła uzyskać znaczną poprawę w zakresie HbA1c (zmiana o -0,59% w porównaniu do placebo po 12 tygodniach) w stosunku do średniej wyjściowej wartości HbA1c wynoszącej 8,2%. Po 52 tygodniach zaobserwowana różnica wartości HbA1c 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.

Dodanie linagliptyny do terapii 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 podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym trwającym 24 tygodnie. 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 HbA1c (zmiana o -0,64% w porównaniu z placebo po 24 tygodniach) przy średniej wyjściowej wartości HbA1c 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.

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

W prospektywnej metaanalizie oceniającej niezależnie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w 19 badaniach klinicznych (o czasie trwania od 18 tygodni do 24 miesięcy) z udziałem 9459 pacjentów z cukrzycą typu 2, nie powiązano leczenia linagliptyną ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub czasu do takiego zgonu, z zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu, z udaru nieprowadzącego do zgonu oraz z hospitalizacji wskutek niestabilnej duszniczy bolesnej był nieznacznie mniejszy w przypadku leczenia linagliptyną niż w przypadku skojarzonego leczenia lekami porównawczymi: aktywnym i placebo [współczynnik ryzyka = 0,78 (przedział ufności 95%: 0,55 do 1,12)]. W sumie wystąpiło 60 pierwotnych incydentów w grupie przyjmującej linagliptynę i 62 incydenty w grupie przyjmującej leki porównawcze. Dotychczas nie ma danych świadczących o zwiększeniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, jednak ich liczba w ramach badań klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie konkretnych wniosków. Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych jednak było podobne w grupie przyjmującej linagliptynę i w grupie przyjmującej placebo (1,03% w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 1,35% w grupie placebo).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań linagliptyny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, 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, dobrze dopasowanym 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 przy 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 zależny od dawki. Farmakokinetyka linagliptyny była na ogół podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Bezzględna 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 1110 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.

Wydalenie

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 schyłkowym stopniem niewydolności nerek (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-godzinne go 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 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 wielokrotnym podaniu dawek po 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

Dotychczas nie przeprowadzano badań nad farmakokinetyką linagliptyny u dzieci i młodzieży.

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 trzystukrotnie 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 1500 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 jawańskich przy ekspozycji ponad 450 razy większej od ekspozycji u człowieka, docelowymi narządami działań toksycznych były wątroba, nerki, żołądek, narządy rozrodcze, gruczoły, śledziona oraz węzły chłonne. U małp tych przy ekspozycji ponad stukrotnie przekraczającej ekspozycję u człowieka, dochodziło głównie do podrażnienia żołądka.

Linagliptyna i jej główny metabolit nie wykazują potencjalnego działania genotoksycznego.

Trwające dwa 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 (ponad 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 ponad 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 ponad 1000 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 przeżelowana (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, podzielone na dawki pojedyncze w kartonikach zawierających 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 i 120 x 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 sierpnia 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY 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. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów 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 na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I 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(YCH)

Każda tabletki zawiera 5 mg linagliptyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 x 1 tabletek powlekanych
14 x 1 tabletek powlekanych
28 x 1 tabletek powlekanych
30 x 1 tabletek powlekanych
56 x 1 tabletek powlekanych
60 x 1 tabletek powlekanych
84 x 1 tabletki powlekane
90 x 1 tabletek powlekanych
98 x 1 tabletek powlekanych
100 x 1 tabletek powlekanych
120 x 1 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

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

Trajenta 5 mg

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 zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek 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 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 osób 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 (insulina, metformina lub pochodne sulfonilomocznika, np. glimepiryd, glipizyd).

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 stosowany lek Trajenta, aby uniknąć zbytniego zmniejszenia stężenia cukru we krwi.
- jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja alergiczna na którykolwiek z innych leków, stosowanych 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.

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.

Osoby w podeszłym wieku

Dane dotyczące stosowania leku u pacjentów w wieku powyżej 80 lat są ograniczone. W związku z tym należy zachować ostrożność przy leczeniu takich pacjentów.

Lek Trajenta a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych 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 przyjmowania leku Trajenta podczas ciąży.

Nie wiadomo czy lek Trajenta przenika do mleka kobiecego. 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 cukru (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 tabletka 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, błądzenie, zmiany nastroju lub splątanie (hipoglikemia). Hipoglikemia (częstość: występuje 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 występują reakcje alergiczne (nadwrażliwość; częstość nieznana w trakcie przyjmowania samego leku Trajenta, częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych), które mogą być ciężkie, w tym świszczący oddech i duszność (nadreaktywność oskrzeli; częstość nieznana, podczas przyjmowania samego leku Trajenta). U niektórych pacjentów występuje wysypka (częstość występowania niezbyt często), pokrzywka (pokrzywka; częstość występowania rzadko) i obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, które mogą powodować trudności z oddychaniem lub przełykaniem (obrzęk naczynioruchowy; częstość występowania rzadko). Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z wyżej wymienionych oznak choroby, należy przerwać stosowanie 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.

U niektórych pacjentów występowało zapalenie trzustki (zapalenie trzustki; częstość nieznana, podczas przyjmowania samego leku Trajenta).

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

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

Podczas przyjmowania leku Trajenta w monoterapii u niektórych pacjentów wystąpiły następujące działania niepożądane:

- Niezbyt często (występuje u nie więcej niż 1 na 100 osób): zapalenie nosa lub gardła, kaszel, zwiększenie aktywności amylazy we krwi.
- Częstość nieznana: reakcje alergiczne (nadwrażliwość).

Podczas przyjmowania leku Trajenta z metforminą u niektórych pacjentów wystąpiły następujące działania niepożądane:

- Niezbyt często: zapalenie nosa lub gardła, kaszel, zwiększenie aktywności amylazy we krwi.
- Rzadko: reakcje alergiczne (nadwrażliwość).

Podczas przyjmowania leku Trajenta z insuliną u niektórych pacjentów wystąpiły następujące działania niepożądane:

- Niezbyt często: zapalenie nosa lub gardła (zapalenie nosogardzieli), kaszel, zapalenie trzustki, zaparcia.
- Częstość nieznana: reakcje alergiczne (nadwrażliwość), zwiększenie aktywności amylazy we krwi.

Podczas przyjmowania leku Trajenta z metforminą i pochodną sulfonilomocznika u niektórych pacjentów wystąpiły następujące działania niepożądane:

- Częstość nieznana: zapalenie nosa lub gardła, reakcje alergiczne (nadwrażliwość), kaszel, zwiększenie aktywności amylazy we krwi.

Inne działania niepożądane leku Trajenta obejmują:

- Częstość nieznana: powstawanie pęcherzy na skórze (pemfigoid pęcherzowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w 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 po: EXP i pudełku po: Termin ważności: (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 leku Trajenta 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, podzielonych na dawki pojedyncze. Wielkości opakowania to 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 lub 120 x 1 tabletek.

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473 922

България

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
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 Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

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

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

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