

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trajenta 5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Linagliptin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Runde, hellrote Filmtablette mit einem Durchmesser von 8 mm, in die auf der einen Seite „D5“ und auf der anderen Seite das Boehringer Ingelheim Logo eingepreßt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Trajenta wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle als:

Monotherapie

- wenn Metformin wegen Unverträglichkeit ungeeignet oder aufgrund einer Nierenfunktionsstörung kontraindiziert ist.

Kombinationstherapie

- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, einschließlich Insulin, wenn diese zur Blutzuckerkontrolle nicht ausreichen (siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 zu verfügbaren Daten zu verschiedenen Kombinationen).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosis von Linagliptin beträgt 5 mg einmal täglich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Linagliptin und Metformin soll die Dosis von Metformin beibehalten werden.

Bei Anwendung von Linagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin kann unter Umständen eine niedrigere Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist für Linagliptin keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Studien weisen darauf hin, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich ist. Klinische Erfahrungen bei diesen Patienten liegen jedoch nicht vor.

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Eine klinische Studie zeigte keine Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis

17 Jahren (siehe Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2). Daher wird die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Linagliptin nicht empfohlen. Die Anwendung von Linagliptin bei pädiatrischen Patienten unter 10 Jahren wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Die Tabletten können zu jeder Tageszeit unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Es sollte keine Einnahme einer doppelten Dosis am gleichen Tag erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Linagliptin sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes oder zur Behandlung einer diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Hypoglykämie

Linagliptin als Monotherapie zeigte eine mit Placebo vergleichbare Inzidenz von Hypoglykämien. In klinischen Studien mit Linagliptin als Teil einer Kombinationstherapie mit Arzneimitteln, von denen nicht bekannt ist, dass sie Hypoglykämien hervorrufen (Metformin), hat sich gezeigt, dass die Hypoglykämieraten bei Patienten, die mit Linagliptin behandelt wurden, mit denen vergleichbar waren, die bei Placebo auftraten.

Wenn Linagliptin zur Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (zusätzlich zu Metformin), lag die Inzidenz von Hypoglykämien über der von Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Es ist bekannt, dass Sulfonylharnstoffe und Insulin Hypoglykämien verursachen. Daher ist bei der Anwendung von Linagliptin in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin Vorsicht geboten. Eine Reduktion der Sulfonylharnstoffdosis oder der Insulindosis kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von akuter Pankreatitis beobachtet. In einer Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit (CARMELINA) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren wurde von 0,3 % der Patienten unter Linagliptin und von 0,1 % der Patienten unter Placebo eine adjudizierte akute Pankreatitis gemeldet. Die Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Trajenta abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Trajenta nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

Bullöses Pemphigoid

Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von bullösem Pemphigoid beobachtet. In der Studie CARMELINA wurde von 0,2 % der Patienten unter Linagliptin und von keinem der Patienten unter Placebo ein bullöses Pemphigoid gemeldet. Bei Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid sollte Trajenta abgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In-vitro-Beurteilung von Wechselwirkungen

Linagliptin ist ein schwacher kompetitiver sowie schwacher bis mäßiger mechanismusbasierter Inhibitor des CYP-Isoenzym CYP3A4, weist jedoch keine hemmende Wirkung auf andere

CYP-Isoenzyme auf. Linagliptin ist kein Induktor von CYP-Isoenzymen. Linagliptin ist ein P-Glykoprotein-Substrat und ein schwacher Hemmer des P-Glykoprotein-vermittelten Transports von Digoxin. Ausgehend von diesen Ergebnissen und *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien gilt es als unwahrscheinlich, dass Linagliptin Wechselwirkungen mit anderen P-Glykoprotein-Substraten hervorruft.

In-vivo-Beurteilung von Wechselwirkungen Wirkungen anderer Arzneimittel auf Linagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten lassen darauf schließen, dass das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

Rifampicin: Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von 5 mg Linagliptin und Rifampicin, einem starken Induktor von P-Glykoprotein und CYP3A4, führte zu einer um 39,6 % und 43,8 % verringerten AUC bzw. C_{max} von Linagliptin im *Steady State* sowie einer Verringerung der DPP-4-Inhibition um etwa 30 % während des Talspiegels. Demnach ist anzunehmen, dass die volle Wirksamkeit von Linagliptin in Kombination mit starken P-Glykoprotein-Induktoren unter Umständen nicht erreicht werden kann, insbesondere wenn diese langfristig angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen starken Induktoren von P-Glykoprotein und CYP3A4 wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin wurde nicht untersucht.

Ritonavir: Die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis von 5 mg Linagliptin und mehrfacher Dosen von 200 mg Ritonavir, einem starken Inhibitor von P-Glykoprotein und CYP3A4, erhöhte die AUC und C_{max} von Linagliptin um etwa das 2- bzw. 3-Fache. Der ungebundene Anteil, üblicherweise weniger als 1 % der therapeutischen Dosis von Linagliptin, war nach der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir um das 4- bis 5-Fache erhöht. Simulationen von *Steady-State*-Plasmakonzentrationen von Linagliptin mit und ohne Ritonavir zeigten, dass der Anstieg der Exposition nicht mit einer erhöhten Akkumulation verbunden ist. Diese pharmakokinetischen Veränderungen bei Linagliptin wurden als klinisch nicht relevant eingestuft. Demnach sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen P-Glykoprotein-/CYP3A4-Inhibitoren nicht zu erwarten.

Metformin: Die gleichzeitige Anwendung von mehrfachen Dosen von 850 mg Metformin dreimal täglich zusammen mit einmal täglich 10 mg Linagliptin zeigte bei gesunden Probanden keine klinisch bedeutsame Veränderung der Pharmakokinetik von Linagliptin.

Sulfonylharnstoffe: Die *Steady-State*-Pharmakokinetik von 5 mg Linagliptin wurde durch die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1,75 mg Glibenclamid (Glyburid) nicht verändert.

Wirkungen von Linagliptin auf andere Arzneimittel

In den unten beschriebenen klinischen Studien zeigte Linagliptin keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glibenclamid, Simvastatin, Warfarin, Digoxin oder oralen Kontrazeptiva. Dies belegt *in vivo*, dass Linagliptin eine geringe Neigung zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-Glykoprotein und organischen Kationentransportern (*Organic Cationic Transporter*, OCT) hat.

Metformin: Die gleichzeitige tägliche Anwendung mehrfacher Dosen von 10 mg Linagliptin mit 850 mg Metformin, ein OCT-Substrat, zeigte keine relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin bei gesunden Probanden. Demnach ist Linagliptin kein Inhibitor von OCT-vermitteltem Transport.

Sulfonylharnstoffe: Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher oraler Dosen von 5 mg Linagliptin und einer oralen Einzeldosis von 1,75 mg Glibenclamid (Glyburid) zeigte eine klinisch nicht relevante Verringerung der AUC- und C_{max} -Werte von Glibenclamid um 14 %. Da Glibenclamid hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert wird, unterstützen diese Daten ebenso die Schlussfolgerung, dass Linagliptin kein CYP2C9-Inhibitor ist. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit anderen Sulfonylharnstoffen (z. B. Glipizid, Tolbutamid und Glimepirid), die wie Glibenclamid vorwiegend über CYP2C9 abgebaut werden, sind nicht zu erwarten.

Digoxin: Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Tagesdosen von 5 mg Linagliptin mit mehrfachen Dosen von 0,25 mg Digoxin zeigte bei gesunden Probanden keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Demnach ist Linagliptin *in vivo* kein Inhibitor des P-Glykoprotein-vermittelten Transports.

Warfarin: Tägliche mehrfache Dosen von 5 mg Linagliptin zeigten keine Änderung der Pharmakokinetik von S(-)/R(+)-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat, das als Einzeldosis angewendet wurde.

Simvastatin: Tägliche mehrfache Dosen von Linagliptin hatten bei gesunden Probanden eine minimale Wirkung auf die *Steady-State*-Pharmakokinetik von Simvastatin, einem sensitiven CYP3A4-Substrat. Nach gleichzeitiger Anwendung einer supratherapeutischen Dosis von 10 mg Linagliptin und 40 mg Simvastatin täglich über einen Zeitraum von 6 Tagen erhöhten sich die Plasma-AUC von Simvastatin um 34 % und die Plasma-C_{max} um 10 %.

Orale Kontrazeptiva: Die gleichzeitige Anwendung mit 5 mg Linagliptin zeigte keine Veränderungen der *Steady-State*-Pharmakokinetik von Levonorgestrel bzw. Ethinylestradiol.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Linagliptin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Linagliptin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Linagliptin / Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Linagliptin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Linagliptin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es wurden keine Studien mit Linagliptin zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Linagliptin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten jedoch auf das Risiko einer Hypoglykämie aufmerksam gemacht werden, insbesondere bei Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die zusammengefasste Auswertung der placebokontrollierten Studien zeigt, dass die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen bei mit Placebo behandelten Patienten vergleichbar mit der bei Patienten ist, die 5 mg Linagliptin erhielten (63,4 % gegenüber 59,1 %).

Die Anzahl der Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen war bei Patienten, die Placebo erhielten, im Vergleich zu Patienten, die 5 mg Linagliptin erhielten, höher (4,3 % gegenüber 3,4 %).

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Hypoglykämie bei der Dreifachkombination Linagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff (14,8 % gegenüber 7,6 % bei Placebo).

In placebokontrollierten Studien trat bei 4,9 % der Patienten unter Linagliptin eine Hypoglykämie als Nebenwirkung auf. Von diesen waren 4,0 % leicht und 0,9 % mäßig und 0,1 % wurden als schwer eingestuft. Pankreatitis wurde öfters bei Patienten berichtet, die mit Linagliptin behandelt wurden (7 Ereignisse bei 6 580 Patienten, die Linagliptin erhielten, gegenüber 2 Ereignissen bei 4 383 Patienten, die Placebo erhielten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Aufgrund des Einflusses der Hintergrundtherapie auf Nebenwirkungen (z. B. auf Hypoglykämien) erfolgte die Analyse der Nebenwirkungen auf Basis der jeweiligen Behandlungsschemata (Monotherapie, *Add-on*-Therapie zu Metformin, *Add-on*-Therapie zu Metformin plus Sulfonylharnstoff sowie *Add-on*-Therapie zu Insulin).

Die placebokontrollierten Studien umfassten Studien mit Anwendung von Linagliptin als

- Monotherapie über eine kurze Dauer von bis zu 4 Wochen
- Monotherapie mit einer Dauer ≥ 12 Wochen
- *Add-on*-Therapie zu Metformin
- *Add-on*-Therapie zu Metformin und Sulfonylharnstoff
- *Add-on*-Therapie zu Metformin und Empagliflozin
- *Add-on*-Therapie zu Insulin mit oder ohne Metformin

Die nach Systemorganklassen und MedDRA bevorzugten Bezeichnungen eingeteilten Nebenwirkungen, die bei Patienten aufgetreten sind, die während den doppelblind durchgeführten Studien 5 mg Linagliptin als Monotherapie oder *Add-on*-Therapie erhielten, werden in nachstehender Tabelle aufgeführt (siehe Tabelle 1).

Die Nebenwirkungen sind nach absoluter Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1 Nebenwirkungen, über die bei Patienten berichtet wurde, die täglich 5 mg Linagliptin als Monotherapie oder als *Add-on*-Therapien in klinischen Studien und nach Markteinführung erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Nasopharyngitis	gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit (z. B. Hyperreagibilität des Bronchialsystems)	gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypoglykämie ¹	sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Husten	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Pankreatitis	selten [#]
Obstipation ²	gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Angioödem*	selten
Urtikaria*	selten
Ausschlag*	gelegentlich
Bullöses Pemphigoid	selten [#]
Untersuchungen	
Amylase erhöht	gelegentlich
Lipase erhöht**	häufig

* Auf der Grundlage von Spontanmeldungen nach Markteinführung

** Auf der Grundlage von in klinischen Studien beobachteten Lipaseerhöhungen auf $> 3 \times \text{ULN}$

Auf der Grundlage der *Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit von Linagliptin (CARMELINA)*, siehe auch unten

¹ In Kombination mit Metformin plus Sulfonylharnstoff beobachtete Nebenwirkung

² In Kombination mit Insulin beobachtete Nebenwirkung

Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit von Linagliptin (CARMELINA)

In der Studie CARMELINA wurden die kardiovaskuläre und renale Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beurteilt, die aufgrund einer anamnestisch bekannten makrovaskulären oder renalen Erkrankung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hatten (siehe Abschnitt 5.1). Die Studie umfasste 3 494 Patienten, die 5 mg Linagliptin erhielten, sowie 3 485 Patienten, die Placebo erhielten. Beide Behandlungen wurden zusätzlich zur Standardtherapie mit regional unterschiedlichen Zielwerten für HbA_{1c} und kardiovaskuläre Risikofaktoren gegeben. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei Patienten unter Linagliptin ähnlich wie bei Patienten unter Placebo. Die Sicherheitsdaten dieser Studie entsprachen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Linagliptin.

In der behandelten Population wurden von 3,0 % der mit Linagliptin behandelten Patienten und von 3,1 % der Patienten unter Placebo schwere (behandlungsbedürftige) hypoglykämische Ereignisse berichtet. Unter den Patienten, die zu Studienbeginn einen Sulfonylharnstoff einnahmen, betrug die Inzidenz von schwerer Hypoglykämie 2,0 % bei den mit Linagliptin behandelten Patienten und 1,7 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Unter den Patienten, die zu Studienbeginn Insulin anwendeten, betrug die Inzidenz von schwerer Hypoglykämie 4,4 % bei den mit Linagliptin behandelten Patienten und 4,9 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie wurde von 0,3 % der mit Linagliptin behandelten Patienten und von 0,1 % der mit Placebo behandelten Patienten eine adjudizierte akute Pankreatitis berichtet.

In der Studie CARMELINA wurde von 0,2 % der mit Linagliptin behandelten Patienten und keinem der mit Placebo behandelten Patienten ein bullöses Pemphigoid berichtet.

Kinder und Jugendliche

Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Linagliptin in klinischen Studien mit pädiatrischen Typ-2-Diabetes mellitus Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren vergleichbar mit dem in Erwachsenen beobachteten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

In kontrollierten klinischen Studien mit gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 600 mg Linagliptin (entspricht dem 120-Fachen der empfohlenen Dosis) in der Regel gut vertragen. Es liegen keine Erfahrungen mit Dosen von mehr als 600 mg bei Menschen vor.

Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen, unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Entfernen nicht resorbierter Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung des Patienten und bei Bedarf Einleiten klinischer Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren, ATC-Code: A10BH05

Wirkmechanismus

Linagliptin ist ein Inhibitor des Enzyms DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4, EC 3.4.14.5), ein Enzym, das an der Inaktivierung der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP (*Glucagon-like Peptide-1*, glucoseabhängiges insulinotropes Polypeptid) beteiligt ist. Diese Hormone werden durch das Enzym DPP-4 schnell abgebaut. Beide Inkretin-Hormone sind an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt. Inkretine werden über den gesamten Tag in geringen Basalmengen abgegeben, wobei die Spiegel unmittelbar nach Nahrungsaufnahme ansteigen. GLP-1 und GIP erhöhen die Biosynthese von Insulin und die Ausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse bei normalen und erhöhten Blutzuckerwerten. Des Weiteren verringert GLP-1 die Glucagon-Sekretion aus den Alphazellen der Bauchspeicheldrüse und führt damit zu einer Reduktion der hepatischen Glucoseausschüttung. Linagliptin bindet sehr wirksam und reversibel an DPP-4, was zu einer langanhaltenden Erhöhung der Konzentrationen aktiver Inkretine führt. Linagliptin steigert die Insulinausschüttung glucoseabhängig und senkt die Glucagon-Sekretion. Linagliptin hat damit eine insgesamt verbessernde Wirkung auf die Glucosehomöostase. Linagliptin bindet selektiv an DPP-4 und weist *in vitro* eine > 10 000-fache Selektivität gegenüber DPP-8- oder DPP-9-Aktivität auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit wurden 8 randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studien mit 5 239 Patienten mit Typ-2-Diabetes durchgeführt, von denen 3 319 mit Linagliptin behandelt wurden. An diesen Studien nahmen 929 Patienten \geq 65 Jahre teil, die mit Linagliptin behandelt wurden. Von den teilnehmenden, mit Linagliptin behandelten Patienten hatten 1 238 eine leichte und 143 eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung. Die einmal tägliche Einnahme

von Linagliptin führte zu klinisch signifikanten Verbesserungen der Blutzuckerkontrolle, wobei es zu keinen klinisch relevanten Änderungen des Körpergewichts kam. Die Abnahme des glykosilierten Hämoglobins A_{1c} (HbA_{1c}) war in den verschiedenen Untergruppen wie Geschlecht, Alter, Nierenfunktionsstörung und Body-Mass-Index (BMI) ähnlich. Ein höherer HbA_{1c}-Ausgangswert war mit einer größeren Abnahme von HbA_{1c} verbunden. In den zusammengefassten Studien gab es einen signifikanten Unterschied in der Abnahme des HbA_{1c}-Werts zwischen asiatischen Patienten (0,8 %) und Patienten mit weißer Hautfarbe (0,5 %).

Linagliptin als Monotherapie bei Patienten, für die eine Behandlung mit Metformin nicht geeignet ist
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin als Monotherapie wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie über eine Dauer von 24 Wochen untersucht. Die Behandlung mit einmal täglich 5 mg Linagliptin brachte bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von ungefähr 8 % eine signifikante Verbesserung der HbA_{1c}-Werte (-0,69 % Veränderung im Vergleich zu Placebo). Ebenso zeigte Linagliptin im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen der Nüchternplasmaglucose (NPG) und des postprandialen 2-Stunden-Glucosewerts (PPG). Die beobachtete Inzidenz von Hypoglykämien war bei den mit Linagliptin behandelten Patienten ähnlich wie die unter Placebo.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin als Monotherapie wurden auch in einer 18-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit Patienten untersucht, für die eine Behandlung mit Metformin aufgrund von Unverträglichkeit oder Kontraindikation aufgrund einer Nierenfunktionsstörung ungeeignet ist. Linagliptin führte, ausgehend von einem mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,09 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte (-0,57 % Veränderung im Vergleich zu Placebo). Linagliptin zeigte im Vergleich zu Placebo auch signifikante Verbesserungen der Nüchternplasmaglucose (NPG). Die beobachtete Inzidenz von Hypoglykämien bei Patienten, die mit Linagliptin behandelt wurden, war ähnlich wie bei Placebo.

Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin in Kombination mit Metformin wurden in einer 24-wöchigen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Linagliptin führte, ausgehend von einem mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte (-0,64 % Veränderung im Vergleich zu Placebo). Außerdem zeigte Linagliptin im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen der Nüchternplasmaglucose (NPG) und des postprandialen 2-Stunden-Glucosewertes (2-Stunden-PPG). Die beobachtete Inzidenz von Hypoglykämien bei Patienten, die mit Linagliptin behandelt wurden, war ähnlich wie bei Placebo.

Linagliptin als Add-on-Therapie zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff

Es wurde eine 24-wöchige, placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von 5 mg Linagliptin im Vergleich zu Placebo mit Patienten durchgeführt, bei denen eine Behandlung mit einer Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend war. Linagliptin führte, ausgehend von einem mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,14 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte (-0,62 % Veränderung im Vergleich zu Placebo). Linagliptin zeigte im Vergleich zu Placebo auch signifikante Verbesserungen der Nüchternplasmaglucose (NPG) und des postprandialen 2-Stunden-Glucosewertes (2-Stunden-PPG) bei Patienten.

Linagliptin als Add-on-Therapie zu einer Kombination aus Metformin und Empagliflozin

Bei Patienten, die mit Metformin und Empagliflozin (10 mg [n = 247] oder 25 mg [n = 217]) nicht ausreichend behandelt waren, führte die 24-wöchige Behandlung mit Linagliptin 5 mg als *Add-on*-Therapie zu einer adjustierten mittleren Abnahme des HbA_{1c}-Werts gegenüber dem Ausgangswert um -0,53 % (signifikanter Unterschied zu *Add-on*-Placebo von -0,32 % [95%-KI -0,52; -0,13]) bzw. um -0,58 % (signifikanter Unterschied zu *Add-on*-Placebo von -0,47 % [95%-KI -0,66; -0,28]). Im Vergleich zu Placebo erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der mit Linagliptin 5 mg behandelten Patienten mit einem HbA_{1c}-Ausgangswert von $\geq 7,0$ % einen HbA_{1c}-Zielwert von < 7 %.

Linagliptin als Add-on zu Insulin-Therapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 5 mg Linagliptin zusätzlich zu Insulin allein oder in Kombination

mit Metformin und/oder Pioglitazon wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 24 Wochen untersucht. Linagliptin führte, ausgehend von einem mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,3 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte (-0,65 % im Vergleich zu Placebo). Außerdem zeigte Linagliptin signifikante Verbesserungen der Nüchternplasmaglucose (NPG) und im Vergleich zu Placebo erreichten mehr Patienten den HbA_{1c}-Zielwert von < 7,0 %. Dies wurde mit einer stabilen Insulindosis (40,1 I.E.) erzielt. Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Auswirkungen auf die Plasmalipide waren vernachlässigbar. Die beobachtete Inzidenz von Hypoglykämien bei mit Linagliptin behandelten Patienten war ähnlich wie bei Placebo (22,2 % Linagliptin; 21,2 % Placebo).

24-Monats-Daten zu Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin im Vergleich zu Glimепirid

In einer Studie, in der an Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Monotherapie mit Metformin die Wirksamkeit und Sicherheit der zusätzlichen Anwendung von 5 mg Linagliptin oder Glimепirid (mittlere Dosis 3 mg) verglichen wurden, betrug die mittlere Abnahme von HbA_{1c} -0,16 % unter Linagliptin (mittlerer HbA_{1c}-Ausgangswert 7,69 %) und -0,36 % unter Glimепirid (mittlerer HbA_{1c}-Ausgangswert 7,69 %), mit einer durchschnittlichen Therapiedifferenz von 0,20 % (97,5 %-KI 0,09; 0,299). Die Inzidenz von Hypoglykämien war in der Linagliptin-Gruppe (7,5 %) signifikant niedriger als in der Glimепirid-Gruppe (36,1 %). Bei mit Linagliptin behandelten Patienten zeigte sich verglichen mit dem Ausgangswert eine signifikante, durchschnittliche Gewichtsabnahme (-1,39 kg) gegenüber einer signifikanten Gewichtszunahme bei mit Glimепirid behandelten Patienten (+1,29 kg).

Linagliptin als Add-on-Therapie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung, placebokontrollierte 12-Wochen-Daten (stabile Hintergrundtherapie) und 40-wöchige placebokontrollierte Verlängerung (anpassbare Hintergrundtherapie)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin wurde auch bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung in einer doppelblinden Studie gegenüber Placebo über eine Zeitdauer von 12 Wochen untersucht. Während dieser Zeit blieben die antidiabetischen Hintergrundtherapien unverändert. Die meisten Patienten (80,5 %) erhielten Insulin als Hintergrundtherapie, entweder allein oder in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika wie Sulfonylharnstoff, Glinide und Pioglitazon. Darauf folgte eine weitere Behandlungsdauer von 40 Wochen, in der eine Dosisanpassung der antidiabetischen Hintergrundtherapie erlaubt war.

Linagliptin führte, ausgehend von einem mittleren HbA_{1c}-Ausgangswert von 8,2 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte (-0,59 % Veränderung im Vergleich zu Placebo nach 12 Wochen). Der beobachtete Unterschied des HbA_{1c} gegenüber Placebo betrug -0,72 % nach 52 Wochen.

Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurde aufgrund eines Anstiegs der asymptomatischen, hypoglykämischen Ereignisse ein häufigeres Auftreten von Hypoglykämie beobachtet als bei Placebo. Es gab keinen Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich schwerer hypoglykämischer Ereignisse.

Linagliptin als Add-on-Therapie bei älteren (Alter ≥ 70 Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin bei älteren (Alter ≥ 70 Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden in einer 24-wöchigen, doppelblinden Studie untersucht. Die Patienten erhielten Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und/oder Insulin als Hintergrundtherapie. Die Dosis der antidiabetischen Hintergrundtherapien wurde während der ersten 12 Wochen stabil gehalten, danach waren Dosisanpassungen erlaubt. Linagliptin führte, ausgehend von einem HbA_{1c}-Ausgangsmittelwert von 7,8 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA_{1c}-Werte (-0,64 % Veränderung im Vergleich zu Placebo nach 24 Wochen). Linagliptin zeigte im Vergleich zu Placebo auch signifikante Verbesserungen der Nüchternplasmaglucose (NPG). Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit von Linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA war eine randomisierte Studie mit 6 979 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die aufgrund einer anamnestisch bekannten makrovaskulären oder renalen Erkrankung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hatten und entweder 5 mg Linagliptin (3 494) oder Placebo (3 485) zusätzlich zur Standardtherapie mit regional unterschiedlichen Zielwerten für HbA_{1c}, kardiovaskuläre

Risikofaktoren und die Nierenerkrankung erhielten. Die Studienpopulation umfasste 1 211 (17,4 %) Patienten in einem Alter von ≥ 75 Jahren und 4 348 (62,3 %) Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Bei ungefähr 19 % der Population betrug die eGFR ≥ 45 bis < 60 ml/min/1,73 m², bei 28 % der Population betrug die eGFR ≥ 30 bis < 45 ml/min/1,73 m² und bei 15 % der Population betrug die eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert betrug 8,0 %.

Die Studie war darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit hinsichtlich des primären kardiovaskulären Endpunkts – der Kombination des ersten Auftretens von kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI) oder nicht-tödlichem Schlaganfall (3P-MACE) – zu zeigen. Der kombinierte renale Endpunkt war definiert als Tod aufgrund renaler Ursache, anhaltendes terminales Nierenversagen oder anhaltende Abnahme der eGFR um mindestens 40 %.

Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren führte Linagliptin zusätzlich zur Standardtherapie nicht zu einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiovaskuläre oder renale Ereignisse. Patienten mit Typ-2-Diabetes wiesen kein erhöhtes Risiko für den zusätzlichen adjudizierten Endpunkt eines Krankenhausaufenthalts aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zu Standardtherapie ohne Linagliptin auf (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Kardiovaskuläre und renale Endpunkte nach Behandlungsgruppe in der Studie CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Hazard Ratio (95%-KI)
	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1 000 PJ*	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1 000 PJ*	
Anzahl Patienten	3 494		3 485		
Primärer kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundärer kombinierter renaler Endpunkt (Tod aufgrund renaler Ursache, terminales Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR um 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Gesamt mortalität	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Kardiovaskulär bedingter Tod	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PJ = Patientenjahre

** Test auf Nichtunterlegenheit, um nachzuweisen, dass die Obergrenze des 95%-KI der Hazard Ratio weniger als 1,3 beträgt

Bei Analysen zur Progression von Albuminurie (Übergang von Normoalbuminurie zu Mikro- oder Makroalbuminurie oder von Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie) betrug die geschätzte Hazard Ratio 0,86 (95%-KI 0,78, 0,95) für Linagliptin vs. Placebo.

Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin (CAROLINA)

CAROLINA war eine randomisierte Studie mit 6 033 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Frühstadium, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder bestehende Komplikationen hatten. Diese erhielten entweder 5 mg Linagliptin (3 023) oder 1-4 mg Glimpepid (3 010) zusätzlich zur Standardtherapie (einschließlich Hintergrundtherapie mit Metformin bei 83 % der Patienten) mit regional unterschiedlichen Zielwerten für HbA_{1c} und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die Studienpopulation wies ein mittleres Alter von 64 Jahren auf und umfasste 2 030 (34 %) Patienten in einem Alter von ≥ 70 Jahren. Die Studienpopulation umfasste 2 089 (35 %) Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und 1 130 (19 %) Patienten mit Nierenfunktionsstörung und einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² zu Studienbeginn. Der mittlere HbA_{1c}-Ausgangswert betrug 7,15 %.

Die Studie war darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit hinsichtlich des primären kardiovaskulären Endpunkts – der Kombination des ersten Auftretens von kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI) oder nicht-tödlichem Schlaganfall (3P-MACE) – zu zeigen.

Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 6,25 Jahren führte Linagliptin im Vergleich zu Glimpepid nicht zu einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Tabelle 3). Die Ergebnisse waren bei Patienten mit und ohne Metformin-Behandlung gleich.

Tabelle 3 Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und Mortalität nach Behandlungsgruppe in der Studie CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimpepid (1-4 mg)		Hazard Ratio (95%-KI)
	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1 000 PJ*	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1 000 PJ*	
Anzahl Patienten	3 023		3 010		
Primärer kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Gesamtmortalität	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulär bedingter Tod	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PJ = Patientenjahre

** Test auf Nichtunterlegenheit, um nachzuweisen, dass die Obergrenze des 95%-KI der Hazard Ratio weniger als 1,3 beträgt

Über den gesamten Behandlungszeitraum (mediane Behandlungsdauer 5,9 Jahre) betrug der Anteil an Patienten mit mäßiger oder schwerer Hypoglykämie 6,5 % unter Linagliptin und 30,9 % unter Glimpepid, während eine schwere Hypoglykämie bei 0,3 % der Patienten unter Linagliptin und 2,2 % der Patienten unter Glimpepid auftrat.

Kinder und Jugendliche

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von 10 mg Empagliflozin mit einer potenziellen Dosiserhöhung auf 25 mg oder 5 mg Linagliptin einmal täglich wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes mellitus in einer doppelblinden, randomisierten,

placebokontrollierten Parallelgruppenstudie (DINAMO) über 26 Wochen mit einer doppelblinden Sicherheitsverlängerungsphase mit aktiver Behandlung bis zu 52 Wochen untersucht. Zu Studienbeginn lag der HbA_{1c}-Wert im Mittel bei 8,03 %. Die Behandlung mit 5 mg Linagliptin führte zu keiner signifikanten Verbesserung des HbA_{1c}-Werts. Der Behandlungsunterschied zwischen Linagliptin und Placebo hinsichtlich der adjustierten mittleren Veränderung des HbA_{1c}-Werts nach 26 Wochen betrug -0,34 % (95%-KI -0,99; 0,30; p = 0,2935). Die adjustierte mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Werts gegenüber dem Ausgangswert betrug bei mit Linagliptin behandelten Patienten 0,33 % und bei mit Placebo behandelten Patienten 0,68 % (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Linagliptin wurde im Rahmen von Untersuchungen an gesunden Probanden sowie Patienten mit Typ-2-Diabetes umfassend charakterisiert. Nach oraler Gabe einer Dosis von 5 mg an gesunde Probanden oder Patienten wurde Linagliptin schnell resorbiert mit Plasmaspitzenkonzentrationen (mediane T_{max}) 1,5 Stunden nach Einnahme.

Die Abnahme der Linagliptin-Plasmakonzentrationen erfolgt dreiphasig mit einer langen terminalen Halbwertszeit (die terminale Halbwertszeit von Linagliptin beträgt mehr als 100 Stunden). Dies hängt hauptsächlich mit der starken, sättigungsfähigen Bindung von Linagliptin an DPP-4 zusammen und trägt nicht zur Akkumulation des Arzneimittels bei. Wie durch die Einnahme mehrfacher Dosen von 5 mg Linagliptin festgestellt wurde, beträgt die effektive Halbwertszeit für die Akkumulation von Linagliptin etwa 12 Stunden. Bei einmal täglicher Dosierung von 5 mg Linagliptin werden die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen nach der dritten Einnahme erreicht. Im Vergleich zur ersten Dosis stieg die Plasma-AUC von Linagliptin nach Dosen von 5 mg im *Steady State* um etwa 33 % an. Die intra- und interindividuellen Variationskoeffizienten der AUC von Linagliptin waren gering (12,6 % bzw. 28,5 %). Aufgrund der konzentrationsabhängigen Bindung von Linagliptin an DPP-4 ist die Pharmakokinetik von Linagliptin basierend auf der Gesamtexposition nicht linear. Tatsächlich steigt die Gesamt-Plasma-AUC von Linagliptin weniger als dosisproportional an, während die AUC von ungebundenem Linagliptin annähernd dosisproportional ansteigt. Die Pharmakokinetik von Linagliptin war bei gesunden Probanden im Allgemeinen ähnlich wie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

Resorption

Die absolute Bioverfügbarkeit von Linagliptin beträgt etwa 30 %. Die gleichzeitige Einnahme von Linagliptin mit einer fettreichen Mahlzeit verlängerte die Zeit bis zum Erreichen der C_{max} um 2 Stunden und senkte C_{max} um 15 %. Ein Einfluss auf AUC_{0-72h} wurde jedoch nicht beobachtet. Klinisch relevante Auswirkungen werden durch die Änderung von C_{max} und T_{max} nicht erwartet. Daher kann die Anwendung von Linagliptin unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

Verteilung

Nach einer an gesunde Probanden intravenös verabreichten Einzeldosis von 5 mg Linagliptin betrug das mittlere apparente Verteilungsvolumen im *Steady State* aufgrund der Gewebefindung etwa 1 110 Liter. Dies deutet auf eine ausgedehnte Verteilung von Linagliptin im Gewebe hin. Die Plasmaproteinbindung von Linagliptin ist konzentrationsabhängig, mit einer Abnahme von etwa 99 % bei 1 nmol/l auf 75-89 % bei ≥ 30 nmol/l, was die Sättigung der Bindung an DPP-4 mit zunehmender Konzentration von Linagliptin widerspiegelt. In hohen Konzentrationen, bei denen DPP-4 vollständig gesättigt ist, war Linagliptin zu 70-80 % an andere Plasmaproteine als DPP-4 gebunden; demnach lagen 30-20 % ungebunden im Plasma vor.

Biotransformation

Nach oraler Anwendung von 10 mg [¹⁴C]-Linagliptin wurden etwa 5 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden. Der Metabolismus spielt bei der Elimination von Linagliptin eine untergeordnete Rolle. Es wurde ein Hauptmetabolit bei einer relativen Exposition von 13,3 % Linagliptin im *Steady State* identifiziert, der als pharmakologisch unwirksam gilt und somit nicht zu der DPP-4 hemmenden Wirkung von Linagliptin im Plasma beiträgt.

Elimination

Nach oraler Gabe von [¹⁴C]-Linagliptin an gesunde Probanden wurden innerhalb von 4 Tagen nach Einnahme etwa 85 % der verabreichten Radioaktivität im Stuhl (80 %) oder Urin (5 %) ausgeschieden. Die renale Clearance im *Steady State* betrug ungefähr 70 ml/min.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Linagliptin (5-mg-Dosis) wurde eine offene Studie mit Mehrfachdosierung an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen durchgeführt. An der Studie nahmen Patienten mit Niereninsuffizienz teil, die aufgrund der Kreatinin-Clearance als leicht (50 bis < 80 ml/min), mittelschwer (30 bis < 50 ml/min) und schwer (< 30 ml/min) eingestuft wurde, sowie in Hämodialyse-Behandlung befindliche Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Darüber hinaus wurde ein Vergleich zwischen Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus sowie schwerer Nierenfunktionsstörung (< 30 ml/min) und Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit normaler Nierenfunktion durchgeführt. Die Kreatinin-Clearance wurde durch Messungen der Kreatinin-Clearance im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt oder aus dem Serum-Kreatinin anhand der Cockcroft-Gault-Formel geschätzt. $CrCl = (140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht} / 72 \times \text{Serum-Kreatinin} [\times 0,85 \text{ für Frauen}]$, wobei das Alter in Jahren, das Gewicht in kg und Serum-Kreatinin in mg/dl angegeben wird. Unter *Steady-State*-Bedingungen war die Linagliptin-Exposition bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein moderater Anstieg der Exposition von etwa dem 1,7-Fachen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Die Exposition bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit schwerer Nierenfunktionsstörung war im Vergleich zu Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit normaler Nierenfunktion etwa um das 1,4-Fache höher. *Steady-State*-Berechnungen der AUC von Linagliptin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deuteten auf eine vergleichbare Exposition mit der von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung hin. Außerdem ist bei Linagliptin nicht von einer therapeutisch signifikanten Ausscheidung durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse auszugehen. Daher ist eine Dosisanpassung bei Patienten mit Niereninsuffizienz unterschiedlicher Schweregrade nicht erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei nichtdiabetischen Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz (gemäß der Child-Pugh-Klassifikation) waren die mittlere AUC und C_{\max} von Linagliptin nach Mehrfachgabe von 5 mg Linagliptin ähnlich wie bei vergleichbaren gesunden Probanden. Eine Dosisanpassung von Linagliptin bei Patienten mit Diabetes mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Leberinsuffizienz ist nicht notwendig.

Body-Mass-Index (BMI)

Eine Dosisanpassung aufgrund des BMI ist nicht erforderlich. Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase-I- und Phase-II-Daten ergab, dass der BMI keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte. Die klinischen Studien vor der Zulassung wurden bis zu einem BMI von 40 kg/m² durchgeführt.

Geschlecht

Eine Dosisanpassung aufgrund des Geschlechts ist nicht erforderlich. Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase-I- und Phase-II-Daten ergab, dass das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte.

Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase-I- und Phase-II-Daten ergab, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte und daher eine Dosisanpassung bis zu einem Alter von 80 Jahren nicht erforderlich ist. Die Plasmakonzentrationen von Linagliptin waren bei älteren Patienten (65 bis 80 Jahre, mit einem Höchstalter von 78 Jahren) vergleichbar mit denen jüngerer Patienten.

Kinder und Jugendliche

In einer pädiatrischen Studie der Phase II wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von 1 mg und 5 mg Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 10 bis < 18 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten. Linagliptin 5 mg war Linagliptin 1 mg in Bezug auf die minimale DPP-4-Inhibition überlegen (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) und zeigte eine numerisch größere Reduktion des HbA_{1c}-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (-0,63 % vs. -0,48 %, n. s., adjustiertes Mittel). Angesichts des begrenzten Datensets sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

In einer pädiatrischen Studie der Phase III wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik (Veränderung des HbA_{1c}-Werts gegenüber Studienbeginn) von 5 mg Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Die beobachtete Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten war generell vergleichbar; jedoch war bei Kindern die geschätzte Arzneimittelwirkung geringer. Die orale Anwendung von Linagliptin führte zu einer Exposition innerhalb des bei erwachsenen Patienten beobachteten Bereichs. Der beobachtete geometrische Mittelwert der Talkkonzentrationen und der geometrische Mittelwert der Konzentrationen 1,5 Stunden nach Gabe (was einer Konzentration um t_{\max} entspricht) betrug im *Steady State* 4,30 nmol/l bzw. 12,6 nmol/l. Die entsprechenden Plasmakonzentrationen bei erwachsenen Patienten lagen bei 6,04 nmol/l bzw. 15,1 nmol/l.

Ethnische Zugehörigkeit

Aufgrund von ethnischer Zugehörigkeit ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Die zusammengefasste Analyse der vorliegenden pharmakokinetischen Daten von Patienten kaukasischer, hispanischer, afrikanischer und asiatischer Abstammung ergab, dass die ethnische Zugehörigkeit keine offensichtliche Auswirkung auf die Plasmakonzentrationen von Linagliptin hatte. Zudem wurde festgestellt, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Linagliptin vergleichbar mit den Daten aus eigens zu diesem Zweck durchgeführten Phase-I-Studien mit japanischen, chinesischen und kaukasischen gesunden Probanden waren.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Leber, Nieren und Gastrointestinaltrakt sind die Hauptzielorgane in Bezug auf Toxizität bei Mäusen und Ratten bei wiederholten Linagliptin-Dosen von mehr als der 300-fachen humantherapeutischen Exposition.

Bei Ratten wurden bei mehr als der 1 500-fachen humantherapeutischen Exposition Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane, die Schilddrüse und die lymphatischen Organe beobachtet. Bei Hunden wurden bei mittleren Dosen starke pseudoallergische Reaktionen festgestellt, die sekundär kardiovaskuläre Veränderungen hervorriefen; diese wurden als hundespezifisch eingestuft. Bei Cynomolgus-Affen waren bei mehr als der 450-fachen humantherapeutischen Exposition Leber, Nieren, Magen, Fortpflanzungsorgane, Thymus, Milz und Lymphknoten die Zielorgane der Toxizität. Bei mehr als der 100-fachen humantherapeutischen Exposition war bei diesen Affen der wesentliche Befund eine Magenreizung.

Linagliptin und sein Hauptmetabolit zeigten kein genotoxisches Potenzial.

2-jährige, orale Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen erbrachten keinen Hinweis auf Karzinogenität bei Ratten bzw. männlichen Mäusen. Eine nur bei weiblichen Mäusen signifikant höhere Inzidenz maligner Lymphome bei der höchsten Dosis (> 200 -Faches der humantherapeutischen Exposition) wird für Menschen als nicht relevant eingestuft (Erläuterung: nicht behandlungsbedingt, sondern aufgrund sehr variabler Hintergrundinzidenz). Auf Grundlage dieser Studien gibt es keine Bedenken hinsichtlich Karzinogenität beim Menschen.

Der NOAEL für Fertilität, frühe Embryonalentwicklung und Teratogenität bei Ratten wurde auf das > 900 -Fache der humantherapeutischen Exposition festgelegt. Der NOAEL bei Ratten für maternale und embryofetale Toxizität sowie die der Nachkommen betrug das 49-Fache der humantherapeutischen Exposition. Bei Kaninchen wurden bei $> 1 000$ -facher humantherapeutischer Exposition keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Für die embryofetale Toxizität bei Kaninchen

wurde ein NOAEL entsprechend der 78-fachen humantherapeutischen Exposition abgeleitet und für die maternale Toxizität betrug der NOAEL das 2,1-Fache der humantherapeutischen Exposition. Daher gilt es als unwahrscheinlich, dass Linagliptin bei therapeutischen Expositionen beim Menschen Auswirkungen auf die Fortpflanzung hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol

Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Maisstärke

Copovidon

Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Talkum

Macrogol (6000)

Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Perforierte Alu/Alu-Einzeldosis-Blisterpackungen in Umkartons mit 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 und 120 × 1 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. August 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. März 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trajenta 5 mg Filmtabletten
Linagliptin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Linagliptin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw.bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Trajenta 5 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN (PERFORIERT)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trajenta 5 mg Tabletten
Linagliptin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Boehringer Ingelheim

3. VERFALLDATUM

verw.bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Trajenta 5 mg Filmtabletten Linagliptin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Trajenta und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Trajenta beachten?
3. Wie ist Trajenta einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Trajenta aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Trajenta und wofür wird es angewendet?

Trajenta enthält den Wirkstoff Linagliptin und gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten „oralen Antidiabetika“ (Mittel zur Behandlung des Diabetes [Zuckerkrankheit] zum Einnehmen). Orale Antidiabetika werden zur Behandlung hoher Blutzuckerspiegel angewendet. Ihre Wirkung besteht darin, dem Körper bei der Senkung des Blutzuckerspiegels zu helfen.

Trajenta wird bei erwachsenen Patienten mit Typ-2-Diabetes angewendet, wenn die Erkrankung mit einem oralen Antidiabetikum (Metformin oder Sulfonylharnstoffe) oder einer Ernährungsumstellung und Bewegung allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. Trajenta kann zusammen mit anderen Antidiabetika, z. B. mit Metformin, Sulfonylharnstoffen (z. B. Glimepirid, Glipizid), Empagliflozin oder Insulin, angewendet werden.

Es ist wichtig, dass Sie auch weiterhin die Ratschläge befolgen, die Ihnen Ihr Arzt bzw. das medizinische Fachpersonal hinsichtlich Ernährung und Bewegung erteilt hat.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Trajenta beachten?

Trajenta darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Linagliptin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Trajenta einnehmen, wenn Sie:

- Typ-1-Diabetes (d. h., Ihr Körper produziert kein Insulin) oder diabetische Ketoazidose (eine Komplikation von Diabetes mit hohen Blutzuckerwerten, schnellem Gewichtsverlust, Übelkeit oder Erbrechen) haben. Trajenta darf nicht zur Behandlung dieser Beschwerden angewendet werden.
- ein Antidiabetikum einnehmen, das als „Sulfonylharnstoff“ bekannt ist (z. B. Glimepirid, Glipizid). Bei gleichzeitiger Einnahme mit Trajenta wird Ihr Arzt gegebenenfalls die Dosis des

- Sulfonylharnstoffs herabsetzen, damit Ihr Blutzucker nicht zu stark sinkt.
- allergische Reaktionen auf andere Arzneimittel hatten, die Sie einnehmen, um die Blutzuckerwerte zu kontrollieren.
- an einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse leiden oder gelitten haben.

Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Symptome einer akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) wie z. B. andauernde, starke Magenschmerzen (Bauchschmerzen) haben.

Wenn Sie eine Blasenbildung der Haut bemerken, haben Sie möglicherweise ein sogenanntes bullöses Pemphigoid. In diesem Fall wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme von Trajenta abubrechen.

Diabetes-bedingte Hautschädigungen sind eine häufige Komplikation bei Diabetes. Folgen Sie daher bei der Haut- und Fußpflege unbedingt den Empfehlungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Trajenta bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren wirkt es nicht. Es ist nicht bekannt, ob die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern unter 10 Jahren sicher und wirksam ist.

Einnahme von Trajenta zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Insbesondere sollten Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie Arzneimittel einnehmen/anwenden, die einen der folgenden Wirkstoffe enthalten:

- Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin. Diese können angewendet werden, um Anfälle (Krämpfe) oder chronische Schmerzen zu kontrollieren.
- Rifampicin. Dies ist ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen, wie z. B. Tuberkulose.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Trajenta eine schädigende Wirkung auf das ungeborene Kind hat. Daher wird empfohlen, die Einnahme von Trajenta zu vermeiden, wenn Sie schwanger sind.

Es ist nicht bekannt, ob Trajenta beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Ihr Arzt muss entscheiden, ob das Stillen oder ob die Behandlung mit Trajenta beendet werden soll.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trajenta hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Falls Trajenta in Kombination mit bestimmten Arzneimitteln, den sogenannten Sulfonylharnstoffen und/oder Insulin, angewendet wird, kann dies zu niedrigen Blutzuckerspiegeln (Hypoglykämie) führen, die einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit, die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen oder die Arbeit ohne sicheren Halt haben können. Möglicherweise werden jedoch häufigere Blutzuckertests empfohlen, um das Risiko eines zu niedrigen Blutzuckers zu vermeiden, insbesondere wenn Trajenta zusammen mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin angewendet wird.

3. Wie ist Trajenta einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Trajenta beträgt einmal täglich eine Tablette zu 5 mg.

Sie können Trajenta unabhängig von den Mahlzeiten einnehmen.

Ihr Arzt kann Ihnen Trajenta zusammen mit einem anderen Antidiabetikum zum Einnehmen verschreiben. Bitte denken Sie daran, alle Arzneimittel wie von Ihrem Arzt verordnet einzunehmen, um die bestmöglichen Ergebnisse für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Wenn Sie eine größere Menge von Trajenta eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge von Trajenta eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt.

Wenn Sie die Einnahme von Trajenta vergessen haben

- Wenn Sie die Einnahme einer Dosis von Trajenta vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie sich erinnern. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie niemals zwei Dosen am selben Tag ein.

Wenn Sie die Einnahme von Trajenta abbrechen

Brechen Sie die Einnahme von Trajenta nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ab. Ihr Blutzuckerspiegel könnte ansteigen, wenn Sie Trajenta absetzen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei manchen Symptomen ist eine sofortige medizinische Versorgung erforderlich

Bitte setzen Sie die Einnahme von Trajenta nicht weiter fort und suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf, wenn Sie die folgenden Symptome eines zu niedrigen Blutzuckers (Hypoglykämie) bemerken: Zittern, Schweißausbrüche, Angstzustände, verschwommenes Sehen, Kribbeln um die Lippen, Blässe, Stimmungsschwankung oder Verwirrung. Zu niedriger Blutzucker (Häufigkeit: sehr häufig, kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen) ist eine bekannte Nebenwirkung, wenn Trajenta zusammen mit Metformin und einem Sulfonylharnstoff eingenommen wird.

Bei einigen Patienten traten allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit; Häufigkeit gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) unter Einnahme von Trajenta allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes auf, die schwerwiegend sein können, einschließlich pfeifender Atmung und Kurzatmigkeit (Hyperreagibilität des Bronchialsystems; Häufigkeit nicht bekannt, Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Bei einigen Patienten traten Hautausschlag (Häufigkeit gelegentlich), Nesselsucht (Urtikaria; Häufigkeit selten, kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen) und Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Hals auf, was Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann (Angioödem; Häufigkeit selten). Wenn bei Ihnen eines der erwähnten Krankheitszeichen auftritt, stellen Sie die Einnahme von Trajenta ein und rufen Sie umgehend Ihren Arzt. Ihr Arzt kann Ihnen ein Arzneimittel zur Behandlung Ihrer allergischen Reaktion und ein anderes Arzneimittel zur Behandlung Ihres Diabetes verschreiben.

Bei einigen Patienten ist unter Einnahme von Trajenta allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse aufgetreten (Pankreatitis; Häufigkeit selten, kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen).

BEENDEN Sie die Einnahme von Trajenta und setzen Sie sich umgehend mit einem Arzt in Verbindung, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

- starke und anhaltende Schmerzen im Bauch (Magengegend), die bis in den Rücken ausstrahlen können, sowie Übelkeit und Erbrechen, da dies Anzeichen einer entzündeten Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein können.

Bei einigen Patienten traten unter Einnahme von Trajenta allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes die folgenden Nebenwirkungen auf:

- häufig: erhöhte Lipase-Werte im Blut.
- gelegentlich: Entzündung in Nase oder Hals (Nasopharyngitis), Husten, Verstopfung (in Kombination mit Insulin), erhöhte Amylase-Werte im Blut.
- selten: Blasenbildung der Haut (bullöses Pemphigoid).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Trajenta aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „verw.bis“ und auf dem Umkarton nach „verw.bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen Trajenta nicht verwenden, wenn die Verpackung beschädigt ist oder Zeichen von Fremdeinwirkung zeigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Trajenta enthält

- Der Wirkstoff ist: Linagliptin.
Jede Filmtablette (Tablette) enthält 5 mg Linagliptin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Mannitol, vorverkleisterte Stärke (Mais), Maisstärke, Copovidon, Magnesiumstearat
Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol (6000), Eisen(III)-oxid (E172)

Wie Trajenta aussieht und Inhalt der Packung

- Trajenta 5 mg Tabletten sind runde, hellrote Filmtabletten mit einem Durchmesser von 8 mm, in

die auf der einen Seite „D5“ und auf der anderen Seite das Boehringer Ingelheim Logo eingepreßt ist.

- Trajenta ist in perforierten Aluminium/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen erhältlich. Die Packungsgrößen sind 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 und 120 × 1 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

Hersteller

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Straße 173
55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.