

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 eingeprägt 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.

Klinische Erfahrungen bei Patienten über 80 Jahren sind jedoch begrenzt, weshalb diese Patientengruppe mit Vorsicht behandelt werden sollte.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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. Nach Markteinführung von Linagliptin wurden im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung gemeldet. Die Patienten sollten deshalb 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

Nach Markteinführung wurden Fälle von bullösem Pemphigoid unter der Behandlung mit Linagliptin 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, erhöhten 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 dreimal täglich 850 mg Metformin 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 Neugeborene 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 und Darstellung 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 nach Behandlungsschema 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, die bei Patienten berichtet wurde, die täglich 5 mg Linagliptin als Monotherapie oder als *Add-on*-Therapien (Schätzung der Häufigkeit beruht auf der gepoolten Analyse placebokontrollierter Studien) in klinischen Studien und nach Markteinführung erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	Nebenwirkungen nach Behandlungsschema				
	Linagliptin- Monotherapie	Linagliptin + Metformin	Linagliptin + Metformin + Sulfonylharnst off	Linagliptin + Insulin	Linagliptin + Metformin + Empagliflozin
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
<i>Nasopharyngitis</i>	gelegentlich	gelegentlich	nicht bekannt	gelegentlich	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems					
<i>Überempfindlichkeit (z. B. bronchiale Hyperreaktivität)</i>	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich	nicht bekannt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
<i>Hypoglykämie</i>			sehr häufig		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
<i>Husten</i>	gelegentlich	gelegentlich	nicht bekannt	gelegentlich	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
<i>Pankreatitis</i>	nicht bekannt	nicht bekannt	nicht bekannt	gelegentlich	nicht bekannt
<i>Verstopfung</i>				gelegentlich	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes					
<i>Angioödem*</i>	selten				
<i>Urtikaria*</i>	selten				
<i>Hautausschlag*</i>	gelegentlich				
<i>Bullöses Pemphigoid*</i>	nicht bekannt				
Untersuchungen					
<i>Amylase erhöht</i>	selten	gelegentlich	gelegentlich	nicht bekannt	gelegentlich
<i>Lipase erhöht**</i>	häufig	häufig	häufig	häufig	häufig

* Auf der Grundlage von Spontanmeldungen nach Markteinführung

** Auf der Grundlage von in klinischen Studien beobachteten Lipaseerhöhungen auf > 3 x ULN

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 ≥ 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 A1c (HbA1c) war in den verschiedenen Untergruppen wie Geschlecht, Alter, Nierenfunktionsstörung und Body-Mass-Index (BMI) ähnlich. Ein höherer HbA1c-Ausgangswert war mit einer größeren Abnahme von HbA1c verbunden. In den zusammengefassten Studien gab es einen signifikanten Unterschied in der Abnahme des HbA1c-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 HbA1c-Ausgangswert von ungefähr 8 % eine signifikante Verbesserung der HbA1c-Werte (-0,69 % Veränderung im Vergleich zu Placebo). Ebenso zeigte Linagliptin im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen der Nüchternplasmagluco-

(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 HbA1c-Ausgangswert von 8,09 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA1c-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 HbA1c-Ausgangswert von 8 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA1c-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 HbA1c-Ausgangswert von 8,14 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA1c-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).

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 HbA1c-Werts gegenüber dem Ausgangswert um -0,53 % (signifikanter Unterschied zu -0,32 % unter *Add-on*-Placebo (95%-KI: -0,52; -0,13) bzw. um -0,58 % (signifikanter Unterschied zu -0,47 % unter *Add-on*-Placebo [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 HbA1c-Ausgangswert von $\geq 7,0$ % einen HbA1c-Zielwert von < 7 %.

Linagliptin als Add-on zu Insulin-Therapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 5 mg Linagliptin zusätzlich zu Insulin alleine oder in Kombination mit Metformin und/oder Pioglitazon wurden in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 24 Wochen untersucht. Linagliptin führte, ausgehend von einem mittleren HbA1c-Ausgangswert von 8,3 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA1c-Werte (-0,65 % im Vergleich zu Placebo). Außerdem zeigte Linagliptin signifikante Verbesserungen der Nüchternplasmaglucose (NPG) und im Vergleich zu Placebo erreichten mehr Patienten den HbA1c-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 Glimperid

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 Glimperid (mittlere Dosis 3 mg) verglichen wurden, betrug die mittlere Abnahme von HbA1c

-0,16 % unter Linagliptin (mittlerer HbA1c-Ausgangswert 7,69 %) und -0,36 % unter Glimepirid (mittlerer HbA1c-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 signifikant niedriger (7,5 %) als in der Glimepirid-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 Glimepirid 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 bei Typ-2-Diabetes-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung in einer doppelblinden Studie gegen 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 alleine 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 HbA1c-Ausgangswert von 8,2 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA1c-Werte (-0,59 % Veränderung im Vergleich zu Placebo nach 12 Wochen). Der beobachtete Unterschied des HbA1c 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 \geq 70 Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin bei älteren (Alter \geq 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 HbA1c-Ausgangsmittelwert von 7,8 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA1c-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.

Kardiovaskuläres (KV) Risiko

Eine prospektive Meta-Analyse von unabhängig voneinander beurteilten KV Ereignissen aus 19 klinischen Studien (Dauer zwischen 18 Wochen und 24 Monaten), an denen 9.459 Patienten mit Typ-2-Diabetes teilnahmen, ergab keinen Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Linagliptin und einem erhöhten KV Risiko. Der primäre Endpunkt, bestehend aus dem Auftreten oder der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines tödlichen KV Ereignisses, eines nichttödlichen Myokardinfarkts, eines nichttödlichen Schlaganfalls oder Einlieferung ins Krankenhaus aufgrund von instabiler Angina, war bei Linagliptin gegenüber kombinierten aktiven und Placebo-Vergleichspräparaten nicht signifikant niedriger (Hazard Ratio 0,78 [95 %-Konfidenzintervall 0,55; 1,12]). Insgesamt gab es 60 primäre Ereignisse unter Linagliptin und 62 unter den Vergleichspräparaten. Bislang gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes KV Risiko, jedoch können aufgrund der Anzahl an Ereignissen in den klinischen Studien keine verbindlichen Schlussfolgerungen getroffen werden. Allerdings war die Häufigkeit der KV Ereignisse bei Linagliptin und Placebo ähnlich (1,03 % mit Linagliptin versus 1,35 % mit Placebo).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Linagliptin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

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 Wirkstoffs 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 Proteine als DPP-4 gebunden, demnach lagen 30-20 % ungebunden im Plasma vor.

Biotransformation

Nach oraler Anwendung von 10 mg [^{14}C]-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 [^{14}C]-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 Probanden 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 2 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.

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 KV 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-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen in Umkartons mit 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 und 120 x 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/707/001 (10 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/002 (14 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/003 (28 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/004 (30 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/005 (56 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/006 (60 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/007 (84 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/008 (90 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/009 (98 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/010 (100 x 1 Tabletten)
EU/1/11/707/011 (120 x 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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 x 1 Filmtabletten
14 x 1 Filmtabletten
28 x 1 Filmtabletten
30 x 1 Filmtabletten
56 x 1 Filmtabletten
60 x 1 Filmtabletten
84 x 1 Filmtabletten
90 x 1 Filmtabletten
98 x 1 Filmtabletten
100 x 1 Filmtabletten
120 x 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

verwendbar 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

BLISTERPACKUNG (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 oder 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.

Ältere Patienten

Die Erfahrung bei Patienten über 80 Jahren ist begrenzt. Diese Patienten sollten daher mit Vorsicht behandelt werden.

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 Beschwerden 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 Anzeichen 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 unter Einnahme von Trajenta allein gelegentlich, kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen) auf, die schwerwiegend sein können, einschließlich pfeifender Atmung und Kurzatmigkeit (bronchiale Hyperreaktivität; Häufigkeit unter Einnahme von Trajenta allein 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 einen Arzt. Ihr Arzt kann Ihnen ein Arzneimittel zur Behandlung Ihrer allergischen Reaktion und ein anderes Arzneimittel zur Behandlung Ihres Diabetes verordnen.

Bei einigen Patienten ist eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse aufgetreten (Pankreatitis; Häufigkeit unter Einnahme von Trajenta allein nicht bekannt).

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 die folgenden Nebenwirkungen auf:

- Häufig: erhöhte Lipase-Werte im Blut.
- Gelegentlich: Entzündung in Nase oder Hals (Nasopharyngitis), Husten, allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit).
- Selten: erhöhte Amylase-Werte im Blut.

Bei einigen Patienten traten unter Einnahme von Trajenta und Metformin die folgenden Nebenwirkungen auf:

- Häufig: erhöhte Lipase-Werte im Blut.
- Gelegentlich: Entzündung in Nase oder Hals (Nasopharyngitis), allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit), Husten, erhöhte Amylase-Werte im Blut.

Bei einigen Patienten traten unter Einnahme von Trajenta und Insulin die folgenden Nebenwirkungen auf:

- Häufig: erhöhte Lipase-Werte im Blut.
- Gelegentlich: Entzündung in Nase oder Hals (Nasopharyngitis), allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit), Husten, Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Verstopfung.
- Nicht bekannt: erhöhte Amylase-Werte im Blut.

Bei einigen Patienten traten unter Einnahme von Trajenta, Metformin und einem Sulfonylharnstoff die folgenden Nebenwirkungen auf:

- Häufig: erhöhte Lipase-Werte im Blut.
- Gelegentlich: allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit), erhöhte Amylase-Werte im Blut.
- Nicht bekannt: Entzündung in Nase oder Hals (Nasopharyngitis), Husten.

Bei einigen Patienten traten unter Einnahme von Trajenta, Metformin und Empagliflozin die folgenden Nebenwirkungen auf:

- Häufig: erhöhte Lipase-Werte im Blut.
- Gelegentlich: erhöhte Amylase-Werte im Blut.
- Nicht bekannt: Entzündung in Nase oder Hals (Nasopharyngitis), allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit), Husten.

Weitere Nebenwirkungen von Trajenta:

- Nicht bekannt: 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 "verwendbar 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 eingeprägt ist.
- Trajenta ist in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen erhältlich. Die Packungsgrößen sind 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 und 120 x 1 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

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

България

Бьорингер 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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
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 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

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

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.