

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trajenta 5 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg linagliptine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Ronde, lichtrode, filmomhulde tablet met een diameter van 8 mm, met de inscriptie 'D5' aan de ene zijde en het logo van Boehringer Ingelheim op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Trajenta is geïndiceerd bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging om de bloedglucoseregulatie te verbeteren als:

monotherapie

- wanneer metformine ongeschikt is wegens onverdraagbaarheid, of gecontra-indiceerd wegens nierinsufficiëntie.

combinatietherapie

- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, waaronder insuline, wanneer deze geen adequate verbetering van de bloedglucoseregulatie geven (zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over verschillende combinaties).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

De linagliptinedosering bedraagt eenmaal per dag 5 mg. Wanneer linagliptine als aanvullende therapie op metformine wordt gebruikt, moet de dosering metformine worden gehandhaafd en linagliptine gelijktijdig worden toegediend.

Als linagliptine wordt gebruikt in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of met insuline, kan worden overwogen om de dosering van het sulfonyleureumderivaat of insuline te verlagen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

#### Speciale patiëntgroepen

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosering van linagliptine niet te worden aangepast.

##### *Leverinsufficiëntie*

Uit farmacokinetische onderzoeken blijkt dat er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten met leverinsufficiëntie, maar klinische ervaring met dergelijke patiënten ontbreekt.

##### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd.

### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van linagliptine bij kinderen en adolescenten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

De tabletten kunnen op elk moment van de dag met of zonder maaltijd worden ingenomen. Als een dosis wordt overgeslagen, moet deze worden ingenomen zodra de patiënt dit beseft. Er mag geen dubbele dosis op dezelfde dag worden ingenomen.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Algemeen

Linagliptine mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes type 1 of voor behandeling van diabetische ketoacidose.

### Hypoglykemie

Gebruik van alleen linagliptine bleek een vergelijkbare incidentie van hypoglykemie te hebben in vergelijking met placebo.

In klinische onderzoeken naar linagliptine als onderdeel van combinatietherapie met geneesmiddelen waarvan niet bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (metformine), waren de gemelde hypoglykemiepercentages bij linagliptine gelijk aan die bij patiënten die placebo gebruikten.

Wanneer linagliptine werd gebruikt als aanvulling op een sulfonylureumderivaat (met een achtergrond van metformine), nam de incidentie van hypoglykemie meer toe dan die van placebo (zie rubriek 4.8).

Het is bekend dat sulfonylureumderivaten en insuline hypoglykemie veroorzaken. Voorzichtigheid is dan ook geboden wanneer linagliptine wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of insuline. Er kan een dosisverlaging van het sulfonylureumderivaat of insuline worden overwogen (zie rubriek 4.2).

### Acute pancreatitis

Gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Acute pancreatitis is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met linagliptine. In een cardiovasculair en renaal veiligheidsonderzoek (CARMELINA) met een mediane observatieperiode van 2,2 jaar, werd acute pancreatitis (bevestigd door een onafhankelijke commissie) gerapporteerd bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en bij 0,1% van de patiënten die placebo kregen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de karakteristieke symptomen van acute pancreatitis. Als pancreatitis wordt vermoed, moet inname van Trajenta worden gestaakt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag de behandeling met Trajenta niet worden hervat. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis moet voorzichtigheid worden betracht.

### Bulleus pemfigoïd

Bulleus pemfigoïd is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met linagliptine. In het CARMELINA-onderzoek werd bulleus pemfigoïd gerapporteerd bij 0,2% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en niet bij de patiënten die placebo kregen. Indien er een verdenking op bulleus pemfigoïd bestaat, dient Trajenta te worden gestaakt.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

### In vitro beoordeling van interacties

Linagliptine is een zwak competitieve en een zwak tot matig mechanismegebaseerde remmer van CYP-iso-enzym CYP3A4, maar remt geen andere CYP-iso-enzymen. Linagliptine is geen inductor van CYP-iso-enzymen.

Linagliptine is een substraat van P-glycoproteïne en remt P-glycoproteïne-gemedieerd transport van digoxine met lage potentie. Op basis van deze resultaten en *in vivo* interactie-onderzoek wordt het onwaarschijnlijk geacht dat linagliptine interacties veroorzaakt met andere P-gp-substraten.

### In vivo beoordeling van interacties

#### Effecten van andere geneesmiddelen op linagliptine

Uit hieronder beschreven klinische gegevens blijkt dat de kans op klinisch significante interacties door gelijktijdig toegediende geneesmiddelen laag is.

*Rifampicine*: meervoudige gelijktijdige toediening van 5 mg linagliptine met rifampicine, een sterke inductor van P-glycoproteïne en CYP3A4, leidde tot een verlaagde steady-state AUC en  $C_{\max}$  van linagliptine met respectievelijk 39,6% en 43,8% en een met circa 30% verlaagde DPP-4-remming bij de dalconcentratie. Dus, volledige werkzaamheid van linagliptine in combinatie met sterke P-gp-inductoren wordt wellicht niet bereikt, met name niet bij lange-termijntoediening. Er is geen onderzoek uitgevoerd naar gelijktijdige toediening met andere sterke inductoren van P-glycoproteïne en CYP3A4, zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.

*Ritonavir*: gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis van 5 mg linagliptine en meervoudige orale doses van 200 mg ritonavir, een sterke remmer van P-glycoproteïne en CYP3A4, verhoogde de AUC en  $C_{\max}$  van linagliptine met respectievelijk circa een factor twee en een factor drie. De concentratie van de ongebonden verbinding, welke bij een therapeutische dosis van linagliptine gewoonlijk minder dan 1% bedraagt, werd 4-5 maal verhoogd bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Uit simulaties van steady-state plasmaconcentraties van linagliptine met en zonder ritonavir bleek dat de toename in blootstelling niet gepaard gaat met een toegenomen accumulatie. Deze veranderingen in de farmacokinetiek van linagliptine werden niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom worden er geen klinisch relevante interacties verwacht met andere P-glycoproteïne/CYP3A4-remmers.

*Metformine*: gelijktijdige toediening van meervoudige driemaaldaagse doses van 850 mg metformine met 10 mg linagliptine eenmaal daags leidde niet tot een klinisch significante wijziging van de farmacokinetiek van linagliptine bij gezonde vrijwilligers.

*Sulfonylureumderivaten*: de steady-state farmacokinetiek van 5 mg linagliptine werd niet gewijzigd door gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 1,75 mg glibenclamide (glyburide).

#### Effecten van linagliptine op andere geneesmiddelen

In klinisch onderzoek zoals hieronder beschreven liet linagliptine geen klinisch relevant effect zien op de farmacokinetiek van metformine, glyburide, simvastatine, warfarine, digoxine of orale anticonceptiva; hieruit blijkt ook *in vivo* dat er met linagliptine weinig geneesmiddelinteracties te verwachten zijn met substraten van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoproteïne en organisch-kationtransporter (OCT).

*Metformine*: gelijktijdige toediening van meervoudige dagelijkse doses van 10 mg linagliptine met 850 mg metformine, een OCT-substraat, had geen relevant effect op de farmacokinetiek van metformine bij gezonde vrijwilligers. Linagliptine is dan ook geen remmer van OCT-gemedieerd transport.

*Sulfonylureumderivaten*: gelijktijdige toediening van meervoudige orale doses van 5 mg linagliptine en een enkelvoudige orale dosis van 1,75 mg glibenclamide (glyburide) leidde tot een klinisch niet-relevante daling met 14% van zowel de AUC als de  $C_{\max}$  van glibenclamide. Aangezien

glibenclamide voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP2C9, ondersteunen deze gegevens ook de conclusie dat linagliptine geen CYP2C9-remmer is. Klinisch significante interacties zouden niet te verwachten zijn met andere sulfonylureumderivaten (bijv. glipizide, tolbutamide en glimepiride) die net als glibenclamide voornamelijk worden geëlimineerd door CYP2C9.

*Digoxine*: gelijktijdige toediening van meervoudige dagelijkse doses van 5 mg linagliptine met meervoudige doses van 0,25 mg digoxine had geen effect op de farmacokinetiek van digoxine bij gezonde vrijwilligers. Linagliptine is dan ook geen remmer van P-glycoproteïnegemedieerd transport *in vivo*.

*Warfarine*: meervoudige dagelijkse doses van 5 mg linagliptine leidden niet tot een wijziging van de farmacokinetiek van S(-)- of R(+)-warfarine, een substraat van CYP2C9, toegediend in een enkelvoudige dosis.

*Simvastatine*: bij gezonde vrijwilligers hadden meervoudige dagelijkse doses linagliptine een minimaal effect op de steady-state farmacokinetiek van simvastatine, een gevoelig substraat van CYP3A4. Na toediening van een supratherapeutische dosis van 10 mg linagliptine gelijktijdig met 40 mg simvastatine gedurende 6 dagen was de plasma-AUC van simvastatine toegenomen met 34% en de plasma- $C_{max}$  met 10%.

*Orale anticonceptiva*: gelijktijdige toediening met 5 mg linagliptine leidde niet tot wijziging van de steady-state farmacokinetiek van levonorgestrel of ethinylestradiol.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Het gebruik van linagliptine is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van linagliptine te vermijden tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat linagliptine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met linagliptine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van linagliptine op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Linagliptine heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter gewaarschuwd te worden voor het risico op hypoglykemie, met name in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of insuline.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de gecombineerde analyse van de placebogecontroleerde onderzoeken was de algehele incidentie van bijwerkingen bij patiënten behandeld met placebo gelijk aan die van patiënten behandeld met 5 mg linagliptine (63,4% versus 59,1%).

Het staken van de behandeling als gevolg van bijwerkingen kwam vaker voor bij patiënten die een placebo ontvingen in vergelijking met 5 mg linagliptine (4,3% versus 3,4%).

De meest gemelde bijwerking was “hypoglykemie” zoals gezien bij de drievoudige combinatie linagliptine plus metformine plus sulfonyleureumderivaat, 14,8% vs. 7,6% bij placebo.

In de placebogecontroleerde onderzoeken trad bij 4,9% van de patiënten “hypoglykemie” op als bijwerking bij linagliptine. Hiervan was 4,0% een lichte vorm en 0,9% een matige vorm en 0,1% werd geclassificeerd als een ernstige vorm qua intensiteit. Pancreatitis werd vaker gemeld bij patiënten gerandomiseerd op linagliptine (7 gevallen bij een totaal van 6580 patiënten die linagliptine kregen tegenover 2 gevallen bij 4383 patiënten die placebo kregen).

#### Bijwerkingen in tabelvorm

Gezien de impact van de achtergrondtherapie op bijwerkingen (bijv. op hypoglykemie), werden bijwerkingen geanalyseerd op basis van de behandeltherapie (monotherapie, samen met metformine, samen met metformine plus sulfonyleureumderivaten en samen met insuline).

De placebogecontroleerde onderzoeken omvatten onderzoeken waarin linagliptine werd toegediend als:

- monotherapie met korte duur tot 4 weken
- monotherapie met duur van  $\geq 12$  weken
- aanvullende therapie op metformine
- aanvullende therapie op metformine + sulfonyleureumderivaten
- aanvullende therapie op metformine en empagliflozine
- aanvullende therapie op insuline, met of zonder metformine.

Bijwerkingen, geclassificeerd per systeem/orgaanklasse en volgens voorkeurstermen van MedDRA, die gemeld zijn bij patiënten die in dubbelblinde onderzoeken 5 mg linagliptine ontvingen als monotherapie of als aanvullende therapie, worden in de onderstaande tabel weergegeven (zie tabel 1).

De bijwerkingen worden gerangschikt per absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen gemeld bij patiënten die dagelijks 5 mg linagliptine ontvingen als monotherapie of als aanvullende therapie in klinisch onderzoek en op basis van postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Frequentie van bijwerking
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Nasofaryngitis	soms
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Overgevoeligheid (bv. bronchiale hyperreactiviteit)	soms
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Hypoglykemie <sup>1</sup>	zeer vaak
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Hoesten	soms
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Pancreatitis	zelden <sup>#</sup>
Obstipatie <sup>2</sup>	soms
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Angio-oedeem*	zelden
Urticaria*	zelden
Huiduitslag*	soms
Bulleus pemfigoïd	zelden <sup>#</sup>
<b>Onderzoeken</b>	
Verhoogd amylase	soms
Verhoogd lipase**	vaak

\* op basis van postmarketingervaring

\*\* op basis van lipaseverhogingen >3x ULN waargenomen in klinische onderzoeken

# op basis van *Cardiovasculair en renaal veiligheidsonderzoek van linagliptine (CARMELINA)*, zie ook hieronder

<sup>1</sup> waargenomen bijwerking bij combinatie met metformine plus sulfonylureumderivaat

<sup>2</sup> waargenomen bijwerking bij combinatie met insuline

#### Cardiovasculair en renaal veiligheidsonderzoek van linagliptine (CARMELINA)

Het CARMELINA-onderzoek evalueerde de cardiovasculaire en renale veiligheid van linagliptine versus placebo bij patiënten met type 2-diabetes en met verhoogd cardiovasculair risico op basis van een voorgeschiedenis van vastgestelde macrovasculaire of renale aandoening (zie rubriek 5.1). Het onderzoek omvatte 3494 met linagliptine (5 mg) behandelde patiënten en 3485 met placebo behandelde patiënten. Beide behandelingen werden toegevoegd aan standaardzorg gericht op regionale standaarden voor HbA<sub>1c</sub> en cardiovasculaire risicofactoren. De totale incidentie van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen bij met linagliptine behandelde patiënten en bij met placebo behandelde patiënten was vergelijkbaar. De veiligheidsgegevens van dit onderzoek waren in lijn met het eerdere veiligheidsprofiel van linagliptine.

In de behandelde populatie werden ernstige hypoglykemische voorvallen (waarbij assistentie nodig was) gerapporteerd bij 3,0% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en bij 3,1% van de patiënten die werden behandeld met placebo. Onder de patiënten die sulfonyleureum gebruikten bij baseline, was de incidentie van ernstige hypoglykemie 2,0% bij patiënten die werden behandeld met linagliptine en 1,7% bij patiënten die placebo kregen. Onder patiënten die insuline gebruikten bij baseline, was de incidentie van ernstige hypoglykemie 4,4% bij patiënten die werden behandeld met linagliptine en 4,9% bij patiënten die werden behandeld met placebo.

In de totale observatieperiode van het onderzoek werd acute pancreatitis (bevestigd door een onafhankelijke commissie) gerapporteerd bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en bij 0,1% van de patiënten die placebo kregen.

In het CARMELINA-onderzoek werd bulleus pemfigoïd gerapporteerd bij 0,2% van de patiënten behandeld met linagliptine en niet bij patiënten op placebo.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

#### Symptomen

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen werden enkelvoudige doses van maximaal 600 mg linagliptine (gelijk aan 120 keer de aanbevolen dosis) doorgaans goed verdragen. Er is geen ervaring met doses boven 600 mg bij de mens.

#### Behandeling

In geval van een overdosering is het verstandig om de standaard ondersteunende maatregelen te nemen, bestaande uit het verwijderen van niet-gesorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal, klinische controle en indien nodig klinische maatregelen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, dipeptidylpeptidase-4-remmers (DPP-4-remmers), ATC-code: A10BH05.

#### Werkingsmechanisme

Linagliptine remt het enzym DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4, EC 3.4.14.5), een enzym dat betrokken is bij het inactiveren van de incretinehormonen GLP-1 en GIP (glucagonachtig peptide 1 en glucoseafhankelijk insulinoïd polypeptide). Deze hormonen worden snel afgebroken door het enzym DPP-4. Beide incretinehormonen zijn betrokken bij de fysiologische regulatie van glucosehomeostase. Incretinen worden gedurende de dag op een laag basisniveau afgegeven en de spiegels stijgen direct na de maaltijd. GLP-1 en GIP verhogen de biosynthese en afscheiding van insuline vanuit bètacellen in de alvleesklier in aanwezigheid van normale en verhoogde bloedglucosegehalten. Daarnaast verlaagt GLP-1 ook de glucagonafschrijving uit alfacellen in de alvleesklier, wat leidt tot een daling van de glucose-output in de lever. Linagliptine bindt zeer effectief en reversibel aan DPP-4 en leidt dus tot een langdurige toename en een verlenging van actieve incretinegehalten. Linagliptine veroorzaakt een glucose-afhankelijke verhoging van de insulineafschrijving en verlaging van de glucagonafschrijving en leidt dus tot een algemene verbetering van de glucosehomeostase. Linagliptine bindt selectief aan DPP-4 en vertoont een > 10.000-voudige selectiviteit versus DPP-8- of DPP-9-activiteit *in vitro*.



### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn acht fase III gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken onder 5239 patiënten met diabetes type 2, van wie 3319 werden behandeld met linagliptine, uitgevoerd voor de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid. Aan deze onderzoeken namen 929 patiënten deel die 65 jaar of ouder waren en linagliptine ontvingen. Er waren ook 1238 patiënten met milde nierinsufficiëntie en 143 patiënten met gematigde nierinsufficiëntie die linagliptine ontvingen. Eenmaal daags linagliptine leidde tot klinisch significante verbeteringen in de bloedglucoseregulatie, zonder klinisch relevante veranderingen in het lichaamsgewicht. De afname in het geglycosyleerde hemoglobine A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) was vergelijkbaar bij alle verschillende subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, nierinsufficiëntie en body mass index (BMI). Een hogere baseline HbA<sub>1c</sub> ging gepaard met een grotere afname in HbA<sub>1c</sub>. In de gecombineerde studies was er een significant verschil in afname in HbA<sub>1c</sub> tussen patiënten van Aziatische afkomst (0,8%) en patiënten van blanke afkomst (0,5%).

#### *Monotherapie met linagliptine voor patiënten voor wie metformine ongeschikt is*

De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine als monotherapie werd beoordeeld in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken. Behandeling met eenmaal daags 5 mg linagliptine bood een significante verbetering in HbA<sub>1c</sub> (-0,69% verandering in vergelijking met placebo) bij patiënten met een baseline HbA<sub>1c</sub> van circa 8%. Linagliptine vertoonde tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmagluucose (FPG) en glucose 2 uur postprandiaal (PPG) in vergelijking met placebo. De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij behandeling met linagliptine vergelijkbaar met placebo.

In een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 18 weken werd de werkzaamheid en veiligheid van linagliptine als monotherapie ook beoordeeld bij patiënten voor wie metformine ongeschikt is als gevolg van onverdraagbaarheid of gecontra-indiceerd is in verband met nierinsufficiëntie. Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA<sub>1c</sub> (verandering van -0,57% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA<sub>1c</sub> van 8,09%. Linagliptine vertoonde tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmagluucose (FPG) in vergelijking met placebo. De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij behandeling met linagliptine vergelijkbaar met placebo.

#### *Linagliptine als aanvulling op metforminetherapie*

De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine in combinatie met metformine werd beoordeeld in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken. Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA<sub>1c</sub> (verandering van -0,64% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA<sub>1c</sub> van 8%. Linagliptine vertoonde tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmagluucose (FPG) en glucose 2 uur postprandiaal (PPG) in vergelijking met placebo. De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij behandeling met linagliptine vergelijkbaar met placebo.

#### *Linagliptine als aanvulling op een combinatie van metformine en sulfonylureumderivatetherapie*

Bij patiënten voor wie de behandeling met een combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat niet toereikend was, is er een placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken uitgevoerd voor de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van 5 mg linagliptine tegenover placebo. Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA<sub>1c</sub> (verandering van -0,62% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA<sub>1c</sub> van 8,14%. Linagliptine vertoonde tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmagluucose (FPG) en glucose 2 uur postprandiaal (PPG), vergeleken met placebo.

#### *Linagliptine als aanvulling op een combinatie van metformine en empagliflozinerapie*

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd worden met metformine en empagliflozine (10 mg (n=247) of 25 mg (n=217)) leverde een 24 weken durende aanvullende behandeling met linagliptine 5 mg een aangepaste gemiddelde HbA<sub>1c</sub>-afname vanaf baseline op van respectievelijk -0,53% (significant verschil met placebo als aanvulling -0,32% (95% BI -0,52; -0,13)) en -0,58% (significant verschil met placebo als aanvulling -0,47% (95% BI -0,66; -0,28)). Een statistisch significant groter

deel van de patiënten met een baseline HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% en behandeling met linagliptine 5 mg bereikte een doel HbA<sub>1c</sub> van <7% vergeleken met placebo.

#### *Linagliptine als aanvulling op insulinetherapie*

De werkzaamheid en veiligheid van de toevoeging van linagliptine 5 mg aan insuline alleen of in combinatie met metformine en/of pioglitazon werd beoordeeld in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken. Linagliptine gaf significante verbeteringen in HbA<sub>1c</sub> (-0,65% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA<sub>1c</sub> van 8,3%. Linagliptine gaf tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmagluucose (FPG) en een groter deel van de patiënten behaalde een target HbA<sub>1c</sub> van < 7,0% in vergelijking met placebo. Dit werd bereikt met een stabiele insulinedosering (40,1 IU). Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen. Effecten op plasmalipiden waren verwaarloosbaar. De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij patiënten behandeld met linagliptine vergelijkbaar met placebo (22,2% linagliptine; 21,2% placebo).

#### *Linagliptine 24-maandengegevens, als aanvullingstherapie op metformine in vergelijking met glimepiride*

In een onderzoek, waarin de werkzaamheid en veiligheid van aanvulling met 5 mg linagliptine of glimepiride (gemiddelde dosis 3 mg) werd vergeleken bij patiënten met inadequate bloedglucoseregulatie met metformine als monotherapie, was de gemiddelde afname in HbA<sub>1c</sub> -0,16% met linagliptine (gemiddelde baseline HbA<sub>1c</sub> 7,69%) en -0,36% met glimepiride (gemiddelde baseline HbA<sub>1c</sub> 7,69%), met een gemiddeld behandelverschil van 0,20% (97,5% BI: 0,09; 0,299). De incidentie van hypoglykemie was in de linagliptinegroep (7,5%) significant lager dan in de glimepiridegroep (36,1%). De patiënten die met linagliptine werden behandeld, hadden een significante gemiddelde verlaging van het lichaamsgewicht ten opzichte van baseline tegen een significante gewichtstoename bij patiënten die glimepiride kregen (-1,39 vs. +1,29 kg).

#### *Linagliptine als aanvullende therapie bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie, 12 weken placebogecontroleerde gegevens (stabiele achtergrond) en 40 weken placebogecontroleerde uitbreiding (verstelbare achtergrond)*

De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine werd ook beoordeeld bij type 2-diabetespatiënten met een ernstige nierinsufficiëntie in een dubbelblind onderzoek versus placebo gedurende 12 weken, waarbij de glykemische achtergrondtherapie stabiel werd gehouden. De meeste patiënten (80,5%) kregen insuline als achtergrondtherapie, alleen of in combinatie met andere orale middelen tegen diabetes zoals sulfonylureumderivaten, glinide of pioglitazon. Er was een verdere follow-up periode van 40 weken behandeling, waarin dosisaanpassingen van de antidiabetes achtergrondtherapie waren toegestaan.

Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA<sub>1c</sub> (verandering van -0,59 % in vergelijking met placebo na 12 weken) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA<sub>1c</sub> van 8,2%. Het waargenomen verschil in HbA<sub>1c</sub> ten opzichte van placebo was -0,72% na 52 weken.

Er was geen significant verschil in lichaamsgewicht tussen de groepen. De waargenomen incidentie van hypoglykemie bij patiënten die behandeld werden met linagliptine was hoger dan bij placebo, als gevolg van een verhoging in asymptomatische hypoglykemische voorvallen. Er was geen verschil tussen de groepen met betrekking tot ernstige hypoglykemische voorvallen.

#### *Linagliptine als aanvullende behandeling bij ouderen (leeftijd ≥ 70 jaar) met diabetes type 2*

De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine bij ouderen (leeftijd ≥ 70 jaar) met diabetes type 2 werden geëvalueerd in een dubbelblind onderzoek met een duur van 24 weken. Patiënten kregen metformine en/of een sulfonylureumderivaat en/of insuline als achtergrondtherapie. De doseringen van achtergrondbehandeling met antidiabetische geneesmiddelen werden tijdens de eerste 12 weken stabiel gehouden; daarna werden aanpassingen toegestaan. Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA<sub>1c</sub>, (verandering van -0,64% in vergelijking met placebo na 24 weken) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA<sub>1c</sub> van 7,8%. Linagliptine liet ook significante

verbeteringen zien in de nuchtere plasmagluucose (FPG) in vergelijking met placebo. Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen.

*Cardiovasculair en renaal veiligheidsonderzoek van linagliptine (CARMELINA)*

CARMELINA was een gerandomiseerd onderzoek onder 6979 patiënten met type 2-diabetes met verhoogd cardiovasculair risico op basis van een voorgeschiedenis van vastgestelde macrovasculaire of renale aandoening, die werden behandeld met linagliptine 5 mg (3494) of placebo (3485) als toevoeging aan de standaardzorg gericht op regionale standaarden voor HbA<sub>1c</sub>, cardiovasculaire risicofactoren en renale aandoening. De onderzoekspopulatie omvatte 1211 (17,4%) patiënten van  $\geq 75$  jaar en 4348 (62,3%) patiënten met nierinsufficiëntie. Ongeveer 19% van de populatie had eGFR  $\geq 45$  tot  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28% van de populatie had eGFR  $\geq 30$  tot  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en 15% had eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. De gemiddelde HbA<sub>1c</sub> bij baseline was 8,0%.

Het onderzoek werd opgezet om de non-inferioriteit aan te tonen voor het primaire cardiovasculaire eindpunt dat een samenstelling was van het eerste optreden van cardiovasculair overlijden of een niet-fataal myocardinfarct (MI) of een niet-fataal CVA (3P-MACE). Het renale samengestelde eindpunt werd gedefinieerd als renaal overlijden of langdurig eindstadium van nierinsufficiëntie of langdurige verlaging van eGFR met 40% of meer.

Na een mediane follow-up van 2,2 jaar gaf linagliptine, toegevoegd aan standaardzorg, geen grotere kans op majeure cardiovasculaire of renale voorvallen. Er was ook geen grotere kans op ziekenhuisopname voor hartfalen vergeleken bij standaardzorg met placebo bij patiënten met type 2 diabetes. Ziekenhuisopname voor hartfalen was een additioneel eindpunt beoordeeld door een onafhankelijke commissie (zie tabel 2).

Tabel 2 Cardiovasculaire en renale uitkomsten per behandelingsgroep in het CARMELINA-onderzoek

	Linagliptine 5 mg		Placebo		Hazardratio (95% BI)
	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie per 1000 PY*	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie per 1000 PY*	
Aantal patiënten	3494		3485		
Primaire CV-samenstelling (cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fataal CVA)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Secundaire renale samenstelling (renaal overlijden, ESRD, 40% langdurige verlaging van eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Overlijden ongeacht de oorzaak	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Cardiovasculair overlijden	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Ziekenhuisopname wegens hartfalen	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

\* PY = patiëntjaren

\*\* Test op non-inferioriteit om aan te tonen dat de bovengrens van het 95% BI voor de hazardratio minder is dan 1,3

In analyses voor albuminurie-progressie (verandering van normo-albuminurie naar micro- of macro-albuminurie, of van micro-albuminurie naar macro-albuminurie) bedroeg de geschatte hazardratio 0,86 (95% BI 0,78, 0,95) voor linagliptine versus placebo.

#### *Cardiovasculair veiligheidsonderzoek van linagliptine (CAROLINA)*

CAROLINA was een gerandomiseerd onderzoek met 6033 patiënten met vroege diabetes type 2 en een verhoogd cardiovasculair risico of vastgestelde complicaties die werden behandeld met linagliptine 5 mg (3023) of glibenclamide 1-4 mg (3010) als aanvulling op de standaardzorg (inclusief achtergrondbehandeling met metformine bij 83% van de patiënten), gericht op regionale standaarden voor HbA<sub>1c</sub> en cardiovasculaire risicofactoren. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 64 jaar, waaronder 2030 (34%) patiënten van  $\geq 70$  jaar. De onderzoekspopulatie omvatte onder meer 2089 (35%) patiënten met hart- en vaatziekte en 1130 (19%) patiënten met nierinsufficiëntie met eGFR  $< 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> bij baseline. De gemiddelde HbA<sub>1c</sub> bij baseline was 7,15%.

Het onderzoek werd opgezet om non-inferioriteit aan te tonen voor het primaire cardiovasculaire eindpunt: het samengesteld eindpunt van het eerste optreden van cardiovasculaire sterfte of van een niet-fataal myocardinfarct (MI) of van een niet-fatale beroerte (3P-MACE).

Na een mediane follow-up van 6,25 jaar gaf linagliptine geen grotere kans op belangrijke cardiovasculaire events (zie tabel 3) in vergelijking met glibenclamide. De resultaten waren consistent voor patiënten die werden behandeld met of zonder metformine.

Tabel 3 Belangrijke cardiovasculaire voorvallen (MACE) en mortaliteit per behandelingsgroep in het CAROLINA-onderzoek

	Linagliptine 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Hazard Ratio (95% BI)
	Aantal proefperso- nen (%)	Incidentie per 1000 PY*	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie per 1000 PY*	
Aantal patiënten	3023		3010		
Primaire CV-samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fataal CVA)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Overlijden ongeacht de oorzaak	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Cardiovasculair overlijden	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Ziekenhuisopname wegens hartfalen	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

\* PY = patiëntjaren

\*\* Test op non-inferioriteit om aan te tonen dat de bovengrens van het 95% BI voor de hazardratio minder is dan 1,3

Voor de hele behandelingsperiode (mediane behandelingsduur 5,9 jaar) was het percentage patiënten met matige of ernstige hypoglykemie 6,5% bij linagliptine versus 30,9% bij glimepiride, en was het percentage patiënten met ernstige hypoglykemie 0,3% bij linagliptine versus 2,2% bij glimepiride.

#### *Pediatrische patiënten*

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met linagliptine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van linagliptine is uitgebreid beschreven bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetes type 2. Na orale toediening van een dosis van 5 mg aan gezonde vrijwilligers of patiënten werd linagliptine snel geabsorbeerd, met piekplasmaconcentraties (mediane  $T_{max}$ ) 1,5 uur postdosis.

Plasmaconcentraties van linagliptine dalen trifasisch met een lange terminale halfwaardetijd (terminale halfwaardetijd voor linagliptine meer dan 100 uur), die voornamelijk verband houdt met de verzadigbare, sterke binding van linagliptine aan DPP-4 en die niet bijdraagt aan accumulatie van het geneesmiddel. De effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van linagliptine, bepaald aan de hand van orale toediening van meervoudige doses van 5 mg linagliptine, is ongeveer 12 uur. Na eenmaal daagse toediening van 5 mg linagliptine worden bij de derde dosis steady-state plasmaconcentraties bereikt. Plasma-AUC van linagliptine nam ongeveer 33% toe na doses van 5 mg bij steady-state vergeleken met de eerste dosis. De intrasubject- en intersubject-variatiecoëfficiënten voor de AUC van linagliptine waren klein (respectievelijk 12,6% en 28,5%). Als gevolg van de concentratieafhankelijke binding van linagliptine aan DPP-4 is de farmacokinetiek van linagliptine, gebaseerd op de totale blootstelling, niet lineair; de totale plasma-AUC van linagliptine nam juist op een minder dan dosisproportionele wijze toe, terwijl de ongebonden AUC ruwweg op een dosisproportionele wijze toeneemt. De farmacokinetiek van linagliptine was bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetes type 2 over het algemeen vergelijkbaar.

### Absorptie

De absolute biologische beschikbaarheid van linagliptine is ongeveer 30%. Gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd en linagliptine verlengde de tijd tot het bereiken van  $C_{max}$  met 2 uur en verlaagde  $C_{max}$  met 15%, maar er werd geen invloed op de  $AUC_{0-72uur}$  gezien. Er wordt geen klinisch relevant effect op wijzigingen in  $C_{max}$  en  $T_{max}$  verwacht; linagliptine kan dus worden toegediend met of zonder voedsel.

### Distributie

Vanwege weefselbinding is het gemiddelde schijnbare distributievolume bij steady-state na een enkelvoudige dosis van 5 mg linagliptine via intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen ongeveer 1110 liter. Dit betekent dat linagliptine uitgebreid wordt verspreid over de weefsels. De plasma-eiwitbinding van linagliptine is concentratieafhankelijk en daalt van circa 99% bij 1 nmol/l tot 75-89% bij  $\geq 30$  nmol/l, een weerspiegeling van de verzadiging van binding aan DPP-4 met toenemende concentratie van linagliptine. Bij hoge concentraties, waarbij DPP-4 volledig verzadigd is, bond 70-80% van de linagliptine aan andere plasma-eiwitten dan DPP-4, en 30-20% was ongebonden in plasma.

### Biotransformatie

Na een orale dosis van 10 mg [ $^{14}C$ ]-linagliptine werd circa 5% van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden. De stofwisseling speelt een ondergeschikte rol in de uitscheiding van linagliptine. Er werd één belangrijke metaboliet gevonden met een relatieve blootstelling van 13,3% van linagliptine bij steady-state, die farmacologisch inactief bleek te zijn en dus niet bijdraagt aan de remmende activiteit van linagliptine op plasma-DPP-4.

### Uitscheiding

Na toediening van een orale dosis [ $^{14}C$ ]-linagliptine aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 85% van de toegediende radioactiviteit binnen 4 dagen na toediening geëlimineerd in de feces (80%) of de urine (5%). Renale klaring bij steady-state was ongeveer 70 ml/min.

### Speciale patiëntgroepen

#### *Nierinsufficiëntie*

In een open-labelonderzoek met meermalige doses werd de farmacokinetiek van een dosis linagliptine (5 mg) bij patiënten met verschillende stadia van chronische nierinsufficiëntie vergeleken met die van gezonde controlepersonen. De studie omvatte patiënten met nierinsufficiëntie, ingedeeld op basis van de creatinineklaring: licht (50 tot < 80 ml/min), matig (30 tot < 50 ml/min) en ernstig (< 30 ml/min) nierinsufficiënte patiënten en dialyse-afhankelijke patiënten met terminale nierziekte (ESRD). Daarnaast werden patiënten met T2DM en ernstige nierinsufficiëntie (< 30 ml/min) vergeleken met patiënten met T2DM en een normale nierfunctie. De creatinineklaring werd gemeten door meting van de creatinineklaring in 24-uurs urine of geschat aan de hand van de serumcreatinine op basis van de formule van Cockcroft-Gault:  $CrCl = [140 - leeftijd] \times gewicht / 72 \times \text{serumcreatinine}$  [ $\times 0,85$  voor vrouwen], waarbij leeftijd in jaren is, gewicht in kg en serumcreatinine in mg/dl. Onder steady-state omstandigheden was de blootstelling aan linagliptine bij patiënten met milde nierinsufficiëntie vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen. Bij gematigde nierinsufficiëntie werd een matige toename in de blootstelling gezien van ongeveer 1,7-voud vergeleken met de controlegroep. Blootstelling bij patiënten met T2DM en ernstig verminderde nierfunctie was ongeveer 1,4-voudig verhoogd vergeleken met patiënten met T2DM en een normale nierfunctie. Steady-state voorspellingen voor de AUC van linagliptine bij patiënten met ESRD duiden op een vergelijkbare blootstelling met die van patiënten met gematigde of ernstige nierinsufficiëntie. Daarnaast wordt niet verwacht dat linagliptine in een therapeutisch significante mate wordt uitgescheiden door hemodialyse of peritoneale dialyse. Voor patiënten met enige mate van nierinsufficiëntie is dus geen dosisaanpassing van linagliptine nodig.

#### *Leverinsufficiëntie*

Na toediening van meervoudige doses van 5 mg linagliptine bij niet-diabetische patiënten met lichte, matige en ernstige leverinsufficiëntie (volgens de classificatie van Child-Pugh) waren de gemiddelde AUC en  $C_{max}$  van linagliptine vergelijkbaar met gezonde, overeenkomende controlegroepen. Er wordt

geen dosisaanpassing voor linagliptine voorgesteld voor diabetische patiënten met milde, gematigde of ernstige leverinsufficiëntie.

#### *Body Mass Index (BMI)*

Aanpassing van de dosering op basis van BMI is niet nodig. Uit fase I- en fase II-gegevens van een populatiefarmacokinetisch onderzoek had de BMI geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van linagliptine. De klinische onderzoeken voorafgaand aan het op de markt brengen zijn uitgevoerd tot een BMI gelijk aan 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Geslacht*

Aanpassing van de dosering op basis van geslacht is niet nodig. Volgens fase I- en fase II-gegevens uit een populatiefarmacokinetisch onderzoek had geslacht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van linagliptine.

#### *Ouderen*

Aanpassing van de dosering op basis van een leeftijd tot 80 jaar is niet nodig, aangezien leeftijd volgens fase I- en fase II-gegevens uit een populatiefarmacokinetisch onderzoek geen klinisch relevante invloed had op de farmacokinetiek van linagliptine. Oudere proefpersonen (65 tot 80, oudste patiënt 78 jaar) hadden vergelijkbare plasmaconcentraties linagliptine vergeleken met jongere proefpersonen.

#### *Pediatrische patiënten*

In een pediatriese fase II studie werden de farmacokinetiek en farmacodynamiek van 1 mg en 5 mg linagliptine onderzocht bij kinderen en adolescenten van 10 tot 18 jaar met type 2 diabetes mellitus. De waargenomen farmacokinetische en farmacodynamische karakteristieken kwamen overeen met de karakteristieken die bij volwassen patiënten werden waargenomen. Linagliptine 5 mg was superieur aan 1 mg wat betreft DPP 4-remming bij de dalconcentratie (72% vs. 32%,  $p = 0,0050$ ) en liet een numeriek grotere afname zien wat betreft de gecorrigeerde gemiddelde verandering vanaf baseline in HbA<sub>1c</sub> (-0,63% vs. -0,48%, n.s.). Gezien de beperkte dataset dienen de gegevens met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

#### *Etniciteit*

Aanpassing van de dosering op basis van etniciteit is niet nodig. Etniciteit was niet van duidelijke invloed op de plasmaconcentratie van linagliptine op basis van een samengestelde analyse van beschikbare farmacokinetische gegevens, waaronder patiënten van blanke, Latijns-Amerikaanse, Afrikaanse en Aziatische afkomst. In gerichte fase I-onderzoeken bleken bovendien de farmacokinetische kenmerken van linagliptine vergelijkbaar onder gezonde vrijwilligers van Japanse, Chinese en blanke afkomst.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

De lever, nieren en het maag-darmkanaal zijn de belangrijkste organen waar toxiciteit optreedt bij muizen en ratten bij herhaalde doseringen linagliptine van meer dan 300 maal de blootstelling bij de mens.

Bij ratten werden effecten op voortplantingsorganen, schildklier en de lymfoïde organen gezien bij meer dan 1.500 keer de blootstelling bij de mens. Er werden sterke pseudoallergische reacties gezien bij honden bij middelgrote doses, die secundair leidden tot cardiovasculaire veranderingen, die als hondspecifiek werden beschouwd. Lever, nieren, maag, voortplantingsorganen, thymus, milt en lymfeklieren waren doelorganen van toxiciteit in cynomolgusapen bij meer dan 450 keer de blootstelling bij de mens. Bij meer dan 100 keer de blootstelling bij de mens was maagirritatie de belangrijkste bevinding in deze apen.

Linagliptine en zijn belangrijkste metaboliet vertoonden geen genotoxisch potentieel.

Uit orale 2-jaarscarcinogeniciteitsonderzoeken bij ratten en muizen bleken geen aanwijzingen van carcinogeniciteit bij ratten of mannelijke muizen. Een significant hogere incidentie van maligne lymfomen uitsluitend bij vrouwtjesmuizen bij de hoogste doses (> 200 keer de blootstelling bij de mens) wordt niet als relevant voor mensen beschouwd (verklaring: niet behandelingsgerelateerd maar

het gevolg van sterk variabele achtergrondincidentie). Op basis van deze onderzoeken bestaat er geen bezorgdheid om carcinogeniciteit bij de mens.

De NOAEL voor vruchtbaarheid, vroege embryonale ontwikkeling en teratogeniciteit bij ratten werd vastgesteld op > 900 keer de blootstelling bij de mens. De NOAEL voor maternale, embryofetale en nageslachtgebonden toxiciteit bij ratten was 49 keer de blootstelling bij de mens. Er werden geen teratogene effecten gezien bij konijnen bij > 1000 keer de blootstelling bij de mens. Een NOAEL van 78 keer de blootstelling bij de mens werd afgeleid voor embryofetale toxiciteit bij konijnen, en voor maternale toxiciteit bedroeg de NOAEL 2,1 keer de blootstelling bij de mens. Het wordt dan ook onwaarschijnlijk geacht dat linagliptine van invloed is op de voortplanting bij therapeutische blootstellingen bij de mens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Mannitol

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)

Maïszetmeel

Copovidon

Magnesiumstearaat

#### Filmlaag

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Talk

Macrogol (6000)

IJzeroxide rood (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Geperforeerde alu/alu eenheidsblisterverpakkingen in dozen met 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 en 120 x 1 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.



**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 2011  
Datum van laatste verlenging: 22 maart 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

### Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP- aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trajenta 5 mg filmomhulde tabletten  
linagliptine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF**

Elke tablet bevat 5 mg linagliptine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 x 1 filmomhulde tabletten  
14 x 1 filmomhulde tabletten  
28 x 1 filmomhulde tabletten  
30 x 1 filmomhulde tabletten  
56 x 1 filmomhulde tabletten  
60 x 1 filmomhulde tabletten  
84 x 1 filmomhulde tabletten  
90 x 1 filmomhulde tabletten  
98 x 1 filmomhulde tabletten  
100 x 1 filmomhulde tabletten  
120 x 1 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Trajenta 5 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING (GEPERFOREERD)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Trajenta 5 mg tabletten  
Linagliptine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Boehringer Ingelheim

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Trajenta 5 mg filmomhulde tabletten** linagliptine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Trajenta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Trajenta en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Trajenta bevat de werkzame stof linagliptine, dat tot een groep geneesmiddelen behoort die ‘orale antidiabetica’ worden genoemd. Orale antidiabetica worden gebruikt bij de behandeling van hoge bloedsuikergehalten. Ze werken door het lichaam te helpen om het suikergehalte in uw bloed te verlagen.

Trajenta wordt gebruikt bij ‘diabetes type 2’ bij volwassenen, als de ziekte niet goed genoeg onder controle kan worden gehouden met één oraal antidiabetisch middel (metformine of een sulfonylureumderivaat) of met dieet en lichaamsbeweging alleen. Trajenta kan samen met andere antidiabetische middelen, bv. metformine, sulfonylureumderivaten (bv. glimepiride, glipizide), empagliflozine of insuline worden gebruikt.

Het is belangrijk dat u het advies blijft opvolgen over voeding en lichaamsbeweging dat u hebt gekregen van uw arts of verpleegkundige.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt als:

- u diabetes type 1 (uw lichaam produceert geen insuline) of diabetische ketoacidose (een complicatie van diabetes met hoge bloedsuiker, snel gewichtsverlies, misselijkheid of overgeven) hebt. Trajenta mag niet worden gebruikt om deze aandoeningen te behandelen
- u een antidiabetisch middel gebruikt dat ‘sulfonylureumderivaat’ (bv. glimepiride, glipizide) wordt genoemd. Om te voorkomen dat uw bloedsuikergehalte te laag wordt, kan uw arts uw dosis sulfonylureumderivaat verlagen wanneer u dit middel samen met Trajenta gebruikt
- u allergische reacties heeft gehad op andere geneesmiddelen die u gebruikt om de hoeveelheid suiker in uw bloed te reguleren
- u een aandoening van de alveesklier heeft of heeft gehad.

Als u symptomen van acute ontsteking van de alvleesklier heeft, zoals aanhoudende hevige maagpijn (buikpijn), moet u contact opnemen met uw arts.

Als u blaarvorming van de huid ervaart kan dit een teken zijn van een aandoening die bulleus pemfigoïd wordt genoemd. Uw arts kan u vragen met Trajenta te stoppen.

Diabetische huidlaesies zijn een veel voorkomende complicatie bij diabetes. U wordt geadviseerd om de aanbevelingen voor de huid- en voetverzorging te volgen die u van uw arts of verpleegkundige hebt gekregen.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Trajenta wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Trajenta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts met name als u geneesmiddelen gebruikt die een of meer van de volgende werkzame stoffen bevatten:

- Carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne. Deze worden soms gebruikt om toevallen of chronische pijn te reguleren.
- Rifampicine. Dit is een antibioticum dat wordt gebruikt bij infecties zoals tuberculose.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Trajenta schadelijk is voor het ongeboren kind. Het is daarom beter om geen Trajenta te gebruiken als u zwanger bent.

Het is niet bekend of Trajenta overgaat in de moedermelk. Uw arts moet de beslissing nemen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding of moet stoppen met/zich moet onthouden van de behandeling met Trajenta.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Trajenta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het gebruik van machines.

Het innemen van Trajenta in combinatie met middelen die ‘sulfonylureumderivaten’ worden genoemd en/of insuline kan een te lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie) veroorzaken. Dit kan uw vermogen om een voertuig te besturen, machines te bedienen of te werken zonder veilig steunpunt beïnvloeden. Het is echter misschien aan te raden om vaker de bloedglucose te bepalen om het risico op hypoglykemie tot een minimum te beperken, in het bijzonder wanneer Trajenta in combinatie met een sulfonylureumderivaat en/of insuline wordt gebruikt.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering Trajenta is eenmaal per dag een tablet van 5 mg.

U kunt Trajenta met of zonder voedsel innemen.

Uw arts kan Trajenta samen met andere orale antidiabetische middelen voorschrijven. Vergeet niet om alle geneesmiddelen volgens de aanwijzingen van uw arts in te nemen om het beste resultaat te bereiken voor uw gezondheid.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u te veel Trajenta heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

- Wanneer u vergeet een dosis Trajenta in te nemen, neem het dan in wanneer u eraan denkt. Als het al bijna tijd is voor de volgende dosis, moet u de overgeslagen dosis echter niet meer innemen.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem nooit twee doses op dezelfde dag.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van Trajenta zonder eerst met uw arts te overleggen. Wanneer u stopt met het innemen van Trajenta kan uw bloedsuikergehalte stijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### Sommige verschijnselen moeten direct medisch worden behandeld

U moet stoppen met het gebruik van Trajenta en onmiddellijk uw arts bezoeken als u last krijgt van de volgende verschijnselen van een laag bloedsuikergehalte: bevingen, zweten, angsten, wazig zien, tintelende lippen, bleke huid, stemmingswisseling of verwardheid (hypoglykemie). Hypoglykemie (frequentie: zeer vaak, kan zich voordoen bij meer dan 1 op de 10 patiënten) is een vastgestelde bijwerking bij gebruik van Trajenta in combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat.

Sommige patiënten hebben allergische reacties gekregen (overgevoeligheid; frequentie soms, kan optreden bij maximaal 1 op de 100 mensen) tijdens het gebruik van alleen Trajenta of Trajenta in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, welke ernstig kunnen zijn, waaronder piepende ademhaling en kortademigheid (bronchiale hyperreactiviteit; frequentie niet bekend, frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Sommige patiënten kregen last van huiduitslag (frequentie soms), huiduitslag met hevige jeuk (netelroos) en vorming van bultjes (galbulten) (urticaria; frequentie zelden, kan optreden bij maximaal 1 op de 1000 mensen) en opzwellen van gezicht, lippen, tong en keel, wat problemen met ademen en slikken kan veroorzaken (angio-oedeem; frequentie zelden). Als u een of meer van de hiervoor genoemde ziekteverschijnselen krijgt, moet u stoppen met het gebruik van Trajenta en onmiddellijk contact opnemen met uw arts. Uw arts kan een middel voor de behandeling van de allergische reactie en een ander middel voor uw diabetes voorschrijven.

Sommige patiënten hebben ontsteking van de alvleesklier gekregen (pancreatitis; frequentie zelden, kan optreden bij maximaal 1 op 1000 mensen) tijdens het gebruik van alleen Trajenta of Trajenta in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes.

STOP met het gebruik van Trajenta en neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de volgende ernstige bijwerkingen ondervindt:

- Aanhoudende en ernstige pijn in de buik (maagstreek), die uit kan stralen naar de rug, alsook misselijkheid en overgeven, omdat dit een aanwijzing kan zijn voor een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis).

Sommige patiënten kregen de volgende bijwerkingen tijdens het gebruik van alleen Trajenta of Trajenta in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes:

- Vaak: verhoogde concentratie van lipase in het bloed.
- Soms: ontstoken neus of keel (nasofaryngitis), hoesten, verstopping (in combinatie met insuline), verhoogde concentratie van eiwit in het bloed, dit eiwit heet amylase.
- Zelden: blaarvorming van de huid (bulleus pemfigoïd).

### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de blisterverpakking en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van geknoei vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is linagliptine.  
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg linagliptine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Tabletkern: Mannitol, gepregelatineerd zetmeel (maïs), maïszetmeel, copovidon, magnesiumstearaat.  
Film laag: Hypromellose, titaniumdioxide (E171), talk, macrogol (6000), rood ijzeroxide (E172).

### Hoe ziet Trajenta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

- Trajenta 5 mg tabletten zijn lichtrode ronde filmomhulde tabletten, met een diameter van 8 mm. Aan de ene kant staat de inscriptie 'D5' en aan de andere kant het logo van Boehringer Ingelheim.
- Trajenta is verkrijgbaar in geperforeerde aluminium/aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen met 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 en 120 x 1 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten in uw land verkrijgbaar zijn.

## **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

### **Fabrikant**

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordigers van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.