

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 sulfonylureumderivaat of met insuline, kan worden overwogen om de dosering van het sulfonylureumderivaat 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.

Er is echter weinig klinische ervaring met behandeling van patiënten ouder dan 80 jaar en voorzichtigheid is geboden bij het behandelen van deze patiënten.

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. Er zijn spontaan gemelde bijwerkingen van acute pancreatitis gerapporteerd tijdens postmarketingervaring met linagliptine. 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

Er zijn postmarketing meldingen van bulleus pemfigoïd bij patiënten die linagliptine gebruiken. 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 glicempiride) 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-glycoproteïne-gemedieerd 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 sulfonyleureumderivaat 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. 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 en weergegeven op basis van de behandeltherapie (monotherapie, samen met metformine, samen met metformine plus sulfonylureumderivaten 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 ≥ 12 weken
- aanvullende therapie op metformine
- aanvullende therapie op metformine + sulfonylureumderivaten
- 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 onderstaande tabel per therapie 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 ontvangen als monotherapie of als aanvullende therapie (frequenties bepaald aan de hand van gecombineerde analyse van placebogecontroleerde onderzoeken) in klinisch onderzoek en op basis van postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	Bijwerkingen per behandelregime				
	Linagliptine monotherapie	Linagliptine + metformine	Linagliptine + metformine + sulfonylureum derivaat	Linagliptine + insuline	Linagliptine + metformine + empagliflozine
Infecties en parasitaire aandoeningen					
<i>Nasofaryngitis</i>	soms	soms	niet bekend	soms	niet bekend
Immuunsysteemaandoen- ingen					
<i>Overgevoeligheid (bv. bronchiale hyperreactiviteit)</i>	soms	soms	soms	soms	niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornisse- n					
<i>Hypoglykemie</i>			zeer vaak		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoening- en					
<i>Hoesten</i>	soms	soms	niet bekend	soms	niet bekend
Maagdarmsstelselaandoe- ningen					
<i>Pancreatitis</i>	niet bekend	niet bekend	niet bekend	soms	niet bekend
<i>Obstipatie</i>				soms	
Huid- en onderhuidaandoeningen					
<i>Angio-oedeem*</i>	zelden				
<i>Urticaria*</i>	zelden				
<i>Huiduitslag*</i>	soms				
<i>Bulleus pemfigoid*</i>	niet bekend				
Onderzoeken					
<i>Verhoogd amylase</i>	zelden	soms	soms	niet bekend	soms
<i>Verhoogd lipase**</i>	vaak	vaak	vaak	vaak	vaak

* op basis van postmarketingervaring

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

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

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-geresorbeerd 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 insulintropo 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 A1c (HbA1c) was vergelijkbaar bij alle verschillende subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, nierinsufficiëntie en body mass index (BMI). Een hogere baseline HbA1c ging gepaard met een grotere afname in HbA1c. In de gecombineerde studies was er een significant verschil in afname in HbA1c 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 HbA1c (-0,69% verandering in vergelijking met placebo) bij patiënten met een baseline HbA1c 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 HbA1c (verandering van -0,57% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c 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 HbA1c (verandering van -0,64% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c 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 HbA1c (verandering van -0,62% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c 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 empagliflozinetherapie

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 HbA1c-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 HbA1c $\geq 7,0\%$ en behandeling met linagliptine 5 mg bereikte een doel HbA1c 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 HbA1c (-0,65% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c van 8,3%. Linagliptine gaf tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmagluucose (FPG) en een groter deel van de patiënten behaalde een target HbA1c 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 HbA1c -0,16% met linagliptine (gemiddelde baseline HbA1c 7,69%) en -0,36% met glimepiride (gemiddelde baseline HbA1c 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 HbA1c (verandering van -0,59 % in vergelijking met placebo na 12 weken) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c van 8,2%. Het waargenomen verschil in HbA1c 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 \geq 70 jaar) met diabetes type 2

De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine bij ouderen (leeftijd \geq 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 HbA1c, (verandering van -0,64% in vergelijking met placebo na 24 weken) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c 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 (CV) risico

In een prospectieve meta-analyse van onafhankelijk toegewezen CV incidenten uit 19 klinische studies (uiteenlopend van 18 weken tot 24 maanden) onder 9459 patiënten met diabetes type 2 ging behandeling met linagliptine niet gepaard met een toename van het CV risico. Het primaire eindpunt, de samenstelling van: het optreden of tijd tot eerste optreden van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA of ziekenhuisopname wegens instabiele angina, was niet-significant lager bij linagliptine versus gecombineerde actieve comparators en placebocomparators [hazard ratio 0,78 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,55; 1,12)]. In totaal waren er 60 primaire voorvallen bij linagliptine en 62 bij de comparators. Tot op heden is er geen bewijs van een verhoogd cardiovasculair risico, maar op basis van het aantal gevallen tijdens de klinische onderzoeken kan geen harde conclusie worden getrokken. Echter, CV incidenten waren vergelijkbaar bij linagliptine en placebo (1,03% bij linagliptine tegen 1,35% bij placebo).

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 ≥ 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 metabooliet 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: $CrCl = [140 - \text{leeftijd}] \times \text{gewicht} / 72 \times \text{serumcreatinine}$ [$\times 0,85$ 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^2 .

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 HbA1c (-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

26 juni 2018

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