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 voor gebruik bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging om de glykemische controle 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 glykemische controle bieden (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 aan metformine wordt toegevoegd, moet de dosis 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 dosis 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 dosis 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 werkzaamheid bij kinderen in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar is niet vastgesteld in een klinisch onderzoek (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2). Daarom wordt behandeling van kinderen en adolescenten met linagliptine niet aanbevolen. Linagliptine is niet onderzocht bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar.

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 vergelijkbaar met die bij patiënten die placebo gebruikten.

Wanneer linagliptine werd toegevoegd aan een sulfonylureumderivaat (met een achtergrond van metformine), nam de incidentie van hypoglykemie meer toe dan die bij 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 onderzoek naar de cardiovasculaire en renale veiligheid (CARMELINA) met een mediane observatieperiode van 2,2 jaar werd onafhankelijk beoordeelde acute pancreatitis 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, dient de behandeling met Trajenta te 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 linagliptine gebruikten. 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. Als bulleus pemfigoïd wordt vermoed, dient de behandeling met Trajenta te worden gestaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In-vitrobeoordeling 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. Het is geen inductor van CYP-iso-enzymen.
Linagliptine is een substraat van P-glycoproteïne en remt P-glycoproteïnegemedieerd transport van digoxine met lage potentie. Op basis van deze resultaten en *in vivo* interactieonderzoek 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. Volledige werkzaamheid van linagliptine in combinatie met sterke P-gp-inductoren wordt daarom 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 de 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 driemaal daagse 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 had linagliptine geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van metformine, glyburide, simvastatine, warfarine, digoxine of orale anticonceptiva; hieruit blijkt *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 melk 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 sulfonylureumderivaat, 14,8 % *versus* 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 6.580 patiënten die linagliptine kregen tegenover 2 gevallen bij 4.383 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 respectieve behandeltherapie (monotherapie, als aanvulling op metformine, als aanvulling op metformine plus sulfonylureumderivaten en als aanvulling op 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 de onderstaande tabel weergegeven (zie tabel 1).

De bijwerkingen worden gerangschikt per absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), 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**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Nasofaryngitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid (bijv. bronchiale hyperreactiviteit)	soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hypoglykemie[1]	zeer vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoesten	soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Pancreatitis	zelden[#]
Constipatie[2]	soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Angio-oedeem*	zelden
Urticaria*	zelden
Rash*	soms
Bulleus pemfigoïd	zelden[#]
Onderzoeken	
Amylase verhoogd	soms
Lipase verhoogd**	vaak

* op basis van postmarketingervaring
** op basis van lipaseverhogingen > 3 × ULN waargenomen in klinische onderzoeken
# op basis van *Onderzoek naar de cardiovasculaire en renale veiligheid van linagliptine (CARMELINA)*, zie ook hieronder
1 bijwerking waargenomen in combinatie met metformine plus sulfonylureumderivaat
2 bijwerking waargenomen in combinatie met insuline

Onderzoek naar de cardiovasculaire en renale veiligheid 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 3.494 met linagliptine (5 mg) behandelde patiënten en 3.485 met placebo behandelde patiënten. Beide behandelingen werden toegevoegd aan standaardzorg gericht op regionale standaarden voor HbA_{1c} 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 sulfonylureumderivaten gebruikten bij baseline, was de incidentie van ernstige hypoglykemie 2,0 % bij patiënten die werden behandeld met linagliptine en 1,7 % bij patiënten die werden behandeld met placebo. 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 onafhankelijk beoordeelde acute pancreatitis gerapporteerd bij 0,3 % van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en bij 0,1 % van de patiënten die werden behandeld met placebo.

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

Pediatrische patiënten
Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van linagliptine in klinisch onderzoek bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar met diabetes mellitus type 2 vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat is waargenomen bij de volwassen populatie.

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:

België
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.be

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 redelijk om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal verwijderen, klinische controle toepassen en indien nodig klinische maatregelen instellen.

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 insulinotroop 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 bloedglucosespiegels. Daarnaast verlaagt GLP-1 ook de glucagonafscheiding uit alfacellen in de alvleesklier, wat leidt tot een daling van de glucoseoutput in de lever. Linagliptine bindt zeer effectief en reversibel aan DPP-4 en leidt daardoor tot een langdurige toename en een verlenging van actieve incretinespiegels. Linagliptine leidt tot een glucoseafhankelijke verhoging van de insulineafscheiding en verlaging van de glucagonafscheiding en leidt daardoor tot een algemene verbetering van de glucosehomeostase. Linagliptine bindt selectief aan DPP-4 en vertoont *in vitro* een > 10.000-voudige selectiviteit *versus* DPP-8- of DPP-9-activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Er zijn 8 gerandomiseerde, gecontroleerde fase III-onderzoeken onder 5.239 patiënten met diabetes type 2, van wie 3.319 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 1.238 patiënten met lichte nierinsufficiëntie en 143 patiënten met matige nierinsufficiëntie die linagliptine ontvingen. Eenmaal daags linagliptine leidde tot klinisch significante verbeteringen in de glykemische controle, zonder klinisch relevante veranderingen in het lichaamsgewicht. De afname in het geglycosyleerde hemoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) was vergelijkbaar bij alle verschillende subgroepen, waaronder geslacht, leeftijd, nierinsufficiëntie en body mass index (BMI). Een hogere baseline HbA_{1c} ging gepaard met een grotere afname in HbA_{1c}. In de gecombineerde onderzoeken was er een significant verschil in afname in HbA_{1c} tussen Aziatische patiënten (0,8 %) en witte patiënten (0,5 %).

Monotherapie met linagliptine voor patiënten voor wie metformine ongeschikt is
De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine als monotherapie werden beoordeeld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken. Behandeling met eenmaal daags 5 mg linagliptine bood een significante verbetering in HbA_{1c} (verandering van -0,69 % in vergelijking met placebo) bij patiënten met een baseline HbA_{1c} van circa 8 %. Linagliptine vertoonde tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmaglucose (FPG) en glucose 2 uur postprandiaal (PPG) in vergelijking met placebo. De waargenomen incidentie van hypoglykemie bij patiënten was bij behandeling met linagliptine vergelijkbaar met die van placebo.

In een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 18 weken werden 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_{1c} (verandering van -0,57 % in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA_{1c} van 8,09 %. Linagliptine vertoonde tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmaglucose (FPG) in vergelijking met placebo. De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij patiënten die werden behandeld met linagliptine vergelijkbaar met die bij placebo.

Linagliptine als aanvulling op metforminetherapie
De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine in combinatie met metformine werden beoordeeld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken. Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA_{1c} (verandering van -0,64 % in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA_{1c} van 8 %. Linagliptine vertoonde tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmaglucose (FPG) en glucose 2 uur postprandiaal (PPG) in vergelijking met placebo. De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij patiënten die werden behandeld met linagliptine vergelijkbaar met die bij placebo.

Linagliptine als aanvulling op een combinatie van metformine en sulfonylureumderivatentherapie
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_{1c} (verandering van -0,62 % in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA_{1c} van 8,14 %. Linagliptine vertoonde tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmaglucose (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 HbA_{1c}-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_{1c} ≥ 7,0 % en behandeling met linagliptine 5 mg bereikte een beoogde HbA_{1c} 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 werden beoordeeld in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken. Linagliptine gaf significante verbeteringen in HbA_{1c} (-0,65 % in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA_{1c} van 8,3 %. Linagliptine gaf tevens significante verbeteringen in nuchtere plasmaglucose (FPG) en een groter deel van de patiënten behaalde een beoogde HbA_{1c} van < 7,0 % in vergelijking met placebo. Dit werd bereikt met een stabiele insulinedosis (40,1 I.E.). 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 die bij placebo (22,2 % linagliptine; 21,2 % placebo).

Linagliptine 24-maandengegevens, als aanvullende therapie 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) werden vergeleken bij patiënten met inadequate glykemische controle met metformine als monotherapie, was de gemiddelde afname in HbA_{1c} -0,16 % met linagliptine (gemiddelde baseline HbA_{1c} 7,69 %) en -0,36 % met glimepiride (gemiddelde baseline HbA_{1c} 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 *versus* +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 werden 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 geneesmiddelen tegen diabetes zoals sulfonylureumderivaten, glinide of pioglitazon. Er was een verdere follow-upperiode van 40 weken behandeling, waarin dosisaanpassingen van de antidiabetesachtergrondtherapie waren toegestaan.

Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA_{1c} (verandering van -0,59 % in vergelijking met placebo na 12 weken) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA_{1c} van 8,2 %. Het waargenomen verschil in HbA_{1c} 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 doses van achtergrondbehandeling met antidiabetische geneesmiddelen werden tijdens de eerste 12 weken stabiel gehouden; daarna werden aanpassingen toegestaan. Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA_{1c}, (verandering van -0,64 % in vergelijking met placebo na 24 weken) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA_{1c} van 7,8 %. Linagliptine liet ook significante verbeteringen zien in de nuchtere plasmaglucose (FPG) in vergelijking met placebo. Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen.

Onderzoek naar de cardiovasculaire en renale veiligheid van linagliptine (CARMELINA)
CARMELINA was een gerandomiseerd onderzoek onder 6.979 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 (3.494) of placebo (3.485) als toevoeging aan de standaardzorg gericht op regionale standaarden voor HbA_{1c}, cardiovasculaire risicofactoren en renale aandoening. De onderzoekspopulatie omvatte 1.211 (17,4 %) patiënten van ≥ 75 jaar en 4.348 (62,3 %) patiënten met nierinsufficiëntie. Ongeveer 19 % van de populatie had een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m^2, 28 % van de populatie had een eGFR ≥ 30 tot < 45 ml/min/1,73 m^2 en 15 % had een eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. De gemiddelde HbA_{1c} 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-fatale beroerte (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 leidde linagliptine, wanneer het werd toegevoegd aan standaardzorg, niet tot een groter risico op ernstige cardiovasculaire of renale voorvallen. Er was ook geen groter risico op ziekenhuisopname voor hartfalen, een additioneel onafhankelijk beoordeeld eindpunt, in vergelijking met de gebruikelijke zorg zonder linagliptine bij patiënten met type 2 diabetes (zie tabel 2).

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

	Linagliptine 5 mg		Placebo		Hazardratio
	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie per 1.000 PJ*	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie per 1.000 PJ*	(95 %-BI)
Aantal patiënten	3.494		3.485		
Primaire CV-samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Secundair renaal samengesteld eindpunt (renaal overlijden, terminale nierziekte (ESRD), aanhoudende verlaging van eGFR met 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortaliteit 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)

* PJ = 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 normoalbuminurie naar micro- of macroalbuminurie, of van microalbuminurie naar macroalbuminurie) bedroeg de geschatte hazardratio 0,86 (95 %-BI 0,78; 0,95) voor linagliptine *versus* placebo.

Onderzoek naar de cardiovasculaire veiligheid van linagliptine (CAROLINA)
CAROLINA was een gerandomiseerd onderzoek met 6.033 patiënten met vroege diabetes type 2 en een verhoogd cardiovasculair risico of vastgestelde complicaties die werden behandeld met linagliptine 5 mg (3.023) of glimepiride 1-4 mg (3.010) als aanvulling op de standaardzorg (inclusief achtergrondbehandeling met metformine bij 83 % van de patiënten), gericht op regionale standaarden voor HbA_{1c} en cardiovasculaire risicofactoren. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 64 jaar, waaronder 2.030 (34 %) patiënten van ≥ 70 jaar. De onderzoekspopulatie omvatte onder meer 2.089 (35 %) patiënten met een cardiovasculaire ziekte en 1.130 (19 %) patiënten met nierinsufficiëntie met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 bij baseline. De gemiddelde HbA_{1c} 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 cardiovasculair overlijden of van een niet-fataal myocardinfarct (MI) of van een niet-fatale beroerte (3P-MACE).

Na een mediane follow-up van 6,25 jaar leidde linagliptine niet tot een groter risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen (zie tabel 3) in vergelijking met glimepiride. De resultaten waren consistent voor patiënten die werden behandeld met of zonder metformine.

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

	Linagliptine 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Hazardratio
	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie per 1.000 PJ*	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie per 1.000 PJ*	(95 %-BI)
Aantal patiënten	3.023		3.010		
Primair CV-samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortaliteit 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 vanwege hartfalen (HHF)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PJ = 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
De klinische werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine 10 mg met een potentiële dosisverhoging tot 25 mg of linagliptine 5 mg eenmaal daags zijn onderzocht bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar met diabetes mellitus type 2 (T2DM) in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen (DINAMO) gedurende 26 weken, met een dubbelblinde veiligheidsextensieperiode met actieve behandeling van maximaal 52 weken.
De gemiddelde HbA_{1c} bij baseline was 8,03 %. Behandeling met linagliptine 5 mg leverde geen significante verbetering in HbA_{1c} op. Het behandelverschil van de gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA_{1c} na 26 weken tussen linagliptine en placebo was -0,34 % (95 %-BI -0,99; 0,30; p = 0,2935). Het gecorrigeerde gemiddelde verschil in HbA_{1c} vanaf baseline was 0,33 % bij patiënten behandeld met linagliptine en 0,68 % bij patiënten behandeld met placebo (zie rubriek 4.2).

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 variatiecoëfficiënt voor de AUC van linagliptine binnen dezelfde proefpersoon en tussen proefpersonen onderling waren klein (respectievelijk 12,6 % en 28,5 %). Als gevolg van de concentratieafhankelijke binding van linagliptine aan DPP-4 is op basis van de totale blootstelling de farmacokinetiek van linagliptine niet lineair; de totale plasma-AUC van linagliptine nam namelijk 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 de C_{max} met 2 uur en verlaagde de C_{max} met 15 %, maar er werd geen invloed op de $AUC_{0\text{-}72uur}$ gezien. Er wordt geen klinisch relevant effect op wijzigingen in de C_{max} en de T_{max} verwacht; linagliptine kan daarom worden toegediend met of zonder voedsel.

Distributie
Vanwege weefselbinding is het gemiddelde schijnbare distributievolume bij steady state na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 5 mg linagliptine bij gezonde proefpersonen ongeveer 1.110 liter. Dit duidt erop dat linagliptine uitgebreid wordt gedistribueerd 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, was 70-80 % van de linagliptine aan andere plasma-eiwitten dan DPP-4 gebonden, en 30-20 % was bijgevolg 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 bij de eliminatie 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 werking van linagliptine op plasma-DPP-4.

Eliminatie
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-label onderzoek met meervoudige doses werd de farmacokinetiek van linagliptine (dosis van 5 mg) bij patiënten met verschillende stadia van chronische nierinsufficiëntie vergeleken met die van gezonde controleproefpersonen. Het onderzoek 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) en dialyseafhankelijke 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] × gewicht / 72 × serumcreatinine [× 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 lichte nierinsufficiëntie vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen. Bij matige nierinsufficiëntie werd een matige, ongeveer 1,7-voudige toename in de blootstelling gezien vergeleken met de controlegroep. Blootstelling bij patiënten met T2DM en ernstige nierinsufficiëntie 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 duidden op een vergelijkbare blootstelling met die van patiënten met matige 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 daarom 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 lichte, matige 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 farmacokinetisch populatieonderzoek 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 farmacokinetisch populatieonderzoek 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 farmacokinetisch populatieonderzoek 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 pediatrisch fase II-onderzoek 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 responsen kwamen overeen met de responsen die bij volwassen patiënten werden waargenomen. Linagliptine 5 mg was superieur aan 1 mg wat betreft DPP-4-remming bij de dalconcentratie (72 % *versus* 32 %, p = 0,0050) en liet een numeriek grotere afname zien wat betreft de gecorrigeerde gemiddelde verandering vanaf baseline in HbA_{1c} (-0,63 % *versus* -0,48 %; n.s.). Gezien de beperkte dataset dienen de resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

In een pediatrisch fase III-onderzoek werden de farmacokinetiek en farmacodynamiek (verandering in HbA_{1c} ten opzichte van baseline) van 5 mg linagliptine onderzocht bij kinderen en adolescenten van 10 tot en met 17 jaar met diabetes mellitus type 2. Het waargenomen verband tussen blootstelling en respons was over het algemeen vergelijkbaar tussen pediatrische en volwassen patiënten, maar bij kinderen was er een kleiner geschat effect van het geneesmiddel. Orale toediening van linagliptine leidde tot een blootstelling van het geneesmiddel binnen het bereik dat werd waargenomen bij volwassen patiënten. De waargenomen geometrische gemiddelde dalconcentraties en geometrische gemiddelde concentraties 1,5 uur na toediening (die een concentratie rond t_{max} vertegenwoordigen) bij steady state waren respectievelijk 4,30 nmol/l en 12,6 nmol/l. De overeenkomstige plasmaconcentraties bij volwassen patiënten waren 6,04 nmol/l en 15,1 nmol/l.

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 Kaukasische, 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 Kaukasische afkomst.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De lever, nieren en het maag-darmkanaal zijn de belangrijkste doelorganen van toxiciteit optreedt bij muizen en ratten bij herhaalde doses 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 bij 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 vrouwelijke muizen bij de hoogste dosis (> 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, embryofoetale en nageslachtgebonden toxiciteit bij ratten was 49 keer de blootstelling bij de mens. Er werden geen teratogene effecten gezien bij konijnen bij > 1.000 keer de blootstelling bij de mens. Een NOAEL van 78 keer de blootstelling bij de mens werd afgeleid voor embryofoetale toxiciteit bij konijnen, en voor maternale toxiciteit bedroeg de NOAEL 2,1 keer de blootstelling bij de mens. Het wordt daarom 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

Filmomhulling
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Macrogol (6000)
Rood ijzeroxide (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 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 en 120 × 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
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

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

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

9. DATUM 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

24/01/2025

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