

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **Jentaduetto 2,5 mg/850 mg-Filmtabletten**

### **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede Tablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### **3. Darreichungsform**

Filmtablette (Tablette).

Ovale, beidseitig gewölbte, hellorange Filmtablette mit den Maßen 19,2 mm x 9,4 mm mit der Prägung „D2/850“ auf der einen Seite und dem Firmenlogo auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung erwachsener Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus:

Jentaduetto ist zusätzlich zu Diät und Bewegung zur verbesserten Einstellung der Blutzuckerwerte bei erwachsenen Patienten indiziert, bei denen eine Monotherapie mit Metformin in der höchsten vertragenen Dosis den Blutzucker nicht ausreichend senkt oder die bereits mit der Kombination von Linagliptin und Metformin behandelt werden.

Jentaduetto ist in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff (d.h. als Dreifachtherapie) zusätzlich zu Diät und Bewegung bei erwachsenen Patienten indiziert, bei denen eine Kombination aus der jeweils höchsten vertragenen Dosis von Metformin und eines Sulfonylharnstoffs nicht ausreicht, um den Blutzucker zu senken.

Jentaduetto ist in Kombination mit Insulin (d. h. als Dreifachkombinationstherapie) als Ergänzung zu Diät und Bewegung indiziert, um die Blutzuckerkontrolle bei erwachsenen Patienten zu verbessern, wenn Insulin und Metformin allein den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### ***Dosierung***

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Jentaduetto sollte individuell auf Basis des bisherigen Behandlungsschemas des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit festgelegt werden, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 5 mg Linagliptin plus 2.000 mg Metforminhydrochlorid zu überschreiten.

***Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie unzureichend eingestellt sind***

Die übliche Anfangsdosis von Jentaduetto sollte sich bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend eingestellt ist, aus Linagliptin in einer Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich (5 mg Gesamttagesdosis) plus der bisher eingenommenen Metformin-Dosierung zusammensetzen.

***Patienten, die von einer Kombination der Wirkstoffe Linagliptin und Metformin umgestellt werden***

Bei den Patienten, die von einer Kombination der Wirkstoffe Linagliptin und Metformin umgestellt werden, sollte die Umstellung auf Jentaduetto initial mit den bisher eingenommenen Dosierungen von Linagliptin und Metformin erfolgen.

***Patienten, die mit einer Zweifachtherapie, bestehend aus der vertragenen Maximaldosis Metformin und einem Sulfonylharnstoff, unzureichend eingestellt sind***

Die Dosierung von Jentaduetto sollte Linagliptin in einer Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich (5 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformin-Dosis, die etwa der bisher eingenommenen Dosis entspricht, enthalten. Bei Anwendung von Linagliptin plus Metforminhydrochlorid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

***Bei Patienten mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter der Zweifachkombinationstherapie mit Insulin und der maximal verträglichen Dosis von Metformin***

Die Jentaduetto-Dosis sollte Linagliptin in einer Dosierung von zweimal täglich 2,5 mg (Tagesgesamtdosis 5 mg) und Metformin in einer Dosierung enthalten, die der bislang eingenommenen Metformindosis in etwa entspricht. Bei Anwendung von Linagliptin plus Metforminhydrochlorid in Kombination mit Insulin ist möglicherweise eine geringere Insulindosis erforderlich, sodass das Hypoglykämierisiko gesenkt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).

Für unterschiedliche Dosierungen von Metformin ist Jentaduetto in den Stärken 2,5 mg Linagliptin plus 850 mg Metforminhydrochlorid sowie 2,5 mg Linagliptin plus 1.000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

#### ***Besondere Patientengruppen***

##### ***Ältere Patienten***

Da Metformin renal eliminiert wird, sollte Jentaduetto mit zunehmendem Alter der Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um, insbesondere bei älteren Patienten, eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Für Patienten über 80 Jahre liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen vor, weshalb diese Patientengruppe mit besonderer Vorsicht behandelt werden sollte.

### **Nierenfunktionsstörung**

Jentaduetto darf aufgrund des Wirkstoffs Metformin nicht bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min) angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### **Leberfunktionsstörung**

Jentaduetto sollte aufgrund des Wirkstoffs Metformin nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Zur Anwendung von Jentaduetto bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jentaduetto bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### **Art der Anwendung**

Jentaduetto sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren.

Alle Patienten sollten ihre Diät fortsetzen und dabei die Kohlenhydrataufnahme angemessen über den Tag verteilen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten.

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt.

Jedoch sollte keine doppelte Dosis zur gleichen Zeit eingenommen werden. In diesem Fall sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Diabetische Ketoazidose, diabetisches Präkoma.
- Niereninsuffizienz oder Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <60 ml/min).
- Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion wie: Dehydratation, schwere Infektion, Schock.
- Akute oder chronische Erkrankungen, die eine Gewebehypoxie verursachen können, wie Herz- oder respiratorische Insuffizienz, kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, Schock.
- Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Allgemein**

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

#### **Hypoglykämie**

Wenn Linagliptin einer Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (zusätzlich zu Metformin), war die Inzidenz von Hypoglykämien verglichen mit Placebo höher.

Sulfonylharnstoffe und Insulin verursachen bekanntermaßen Hypoglykämien. Daher ist bei der Anwendung von Jentaduetto in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin Vorsicht geboten. Eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulin-Dosis kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypoglykämie wurde weder für Linagliptin noch für Metformin oder eine Kombination aus Linagliptin plus Metformin als Nebenwirkung festgestellt. In klinischen Studien war die Inzidenzrate einer Hypoglykämie bei Patienten, die Linagliptin in Kombination mit Metformin oder nur Metformin einnahmen, verhältnismäßig gering.

#### **Laktatazidose**

Laktatazidose ist eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation (hohe Mortalität, falls nicht sofort eine Behandlung erfolgt), die durch eine Akkumulation von Metforminhydrochlorid verursacht werden kann. Die Berichte über Fälle von Laktatazidose bei Patienten unter Metforminhydrochlorid stammen vorwiegend von Patienten mit Diabetes und schwerer Niereninsuffizienz. Die Inzidenz einer Laktatazidose kann und sollte verringert werden, indem zusätzlich weitere damit assoziierte Risikofaktoren, wie z. B. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Ketose, langes Fasten, übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen, bewertet werden.

#### **Diagnose**

Das Risiko einer Laktatazidose besteht bei Auftreten unspezifischer Symptome wie Muskelkrämpfe, einhergehend mit Verdauungsstörungen wie Abdominalschmerzen und schwere Asthenie. Laktatazidose ist gekennzeichnet durch eine azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen und Hypothermie, gefolgt von Koma. Diagnostische Laborwerte weisen einen verringerten pH-Wert des Blutes, einen Plasma-Laktat-Spiegel über 5 mmol/l sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten auf. Besteht der Verdacht auf eine metabolische Azidose, sollte die Therapie mit Metforminhydrochlorid abgebrochen und der Patient umgehend in ein Krankenhaus eingewiesen werden (siehe Abschnitt 4.9).

#### **Nierenfunktion**

Da Metforminhydrochlorid über die Nieren ausgeschieden wird, sollte der Serum-Kreatinin-Spiegel vor Beginn der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen bestimmt werden:

- mindestens einmal jährlich bei Patienten mit normaler Nierenfunktion,

- mindestens zwei- bis viermal jährlich bei Patienten mit einem Serum-Kreatinin-Spiegel am oberen Normwert oder darüber sowie bei älteren Personen.

Bei älteren Personen liegt häufig eine asymptomatische verminderte Nierenfunktion vor. Daher ist in Situationen, die zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen können, besondere Vorsicht geboten, z. B. wenn eine antihypertone oder eine diuretische Therapie eingeleitet wird oder wenn eine Behandlung mit einem nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimittel begonnen wird.

#### **Chirurgische Eingriffe**

Da Jentadueto Metforminhydrochlorid enthält, muss die Behandlung 48 Stunden vor einer geplanten Operation mit Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie unterbrochen werden. Die Therapie mit Jentadueto sollte im Allgemeinen nicht früher als 48 Stunden danach sowie nur nach einer erneuten Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden.

#### **Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel**

Die intravasculäre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu einer Niereninsuffizienz führen, die bei Patienten unter Metformin mit einer Laktatazidose assoziiert war. Daher muss die Behandlung mit Jentadueto im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nach einer erneuten Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Ältere Patienten**

Patienten über 80 Jahre sollten mit besonderer Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### **Veränderung des klinischen Zustands von Patienten mit zuvor gut eingestelltem Typ-2-Diabetes**

Da Jentadueto Metformin enthält, sollte ein Patient, dessen Typ-2-Diabetes bereits gut eingestellt war, umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose untersucht werden, wenn unter Jentadueto seine Laborwerte auffällig werden oder bei ihm eine klinische Erkrankung auftritt, insbesondere wenn diese unklar oder unzureichend definiert ist. Dazu sind die Serum-Elektrolyte und -Ketone, der Blutzucker sowie, falls angezeigt, der pH-Wert des Blutes sowie der Laktat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel zu bestimmen. Sobald eine Azidose in jeglicher Form vorliegt, muss Jentadueto umgehend abgesetzt und müssen andere geeignete korrektive Maßnahmen ergriffen werden.

#### **Pankreatitis**

Nach Markteinführung von Linagliptin wurden im Rahmen der Spontanberichterstattung Fälle von akuter Pankreatitis als Nebenwirkung gemeldet. Die Patienten sollten deshalb über das charakteristische Symptom einer akuten Pankreatitis informiert werden: andauernde, starke abdominale Schmerzen. Nach Absetzen von Linagliptin wurde eine Rückbildung der Pankreatitis beobachtet. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Linagliptin abgesetzt werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Mit Jentadueto wurden keine pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt. Allerdings liegen solche Studien für die einzelnen Wirkstoffe, d.h. Linagliptin und Metformin, vor. Die gemeinsame Anwendung mehrfacher Dosen von Linagliptin und Metformin führte bei gesunden Probanden und Patienten nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Linagliptin oder Metformin.

#### **Linagliptin**

##### **In vitro-Beurteilung von Wechselwirkungen**

Linagliptin ist ein schwach kompetitiver sowie schwach bis mäßig mechanismusbasierter Inhibitor des CYP-Isoenzym CYP3A4, weist jedoch keine hemmende Wirkung auf andere CYP-Isoenzyme auf. Linagliptin ist kein Induktor von CYP-Isoenzymen.

Linagliptin ist ein P-Glykoprotein-Substrat und ein schwacher Hemmer des P-Glykoproteinvermittelten Transports von Digoxin. Ausgehend von diesen Ergebnissen und In vivo-Wechselwirkungsstudien gilt es als unwahrscheinlich, dass Linagliptin Wechselwirkungen mit anderen P-Glykoprotein-Substraten hervorruft.

##### **In-vivo-Beurteilung von Wechselwirkungen**

##### **Wirkungen anderer Arzneimittel auf Linagliptin**

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

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

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

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

/CYP3A4-Inhibitoren nicht zu erwarten.

**Rifampicin** Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von 5 mg Linagliptin und Rifampicin, einem wirksamen Induktor von P-Glykoprotein und CYP3A4, führte zu einem um 39,6% und 43,8% verringerten AUC- bzw.  $C_{max}$ -Wert von Linagliptin im Steady State sowie einer Verringerung der DPP4-Inhibition um etwa 30% bei Vorliegen des Talspiegels. Demnach ist anzunehmen, dass die volle Wirksamkeit von Linagliptin in Kombination mit starken P-Glykoprotein-Induktoren unter Umständen nicht erreicht werden kann, insbesondere wenn diese langfristig angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen starken Induktoren von P-Glykoproteinen und CYP3A4 wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin wurde nicht untersucht.

#### **Wirkungen von Linagliptin auf andere Arzneimittel**

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

#### **Metformin**

Die gleichzeitige Anwendung von 10 mg Linagliptin mehrmals am Tag mit 850 mg Metforminhydrochlorid, einem OCT-Substrat, zeigte keine relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin bei gesunden Probanden. Demnach ist Linagliptin kein Inhibitor von OCT-vermitteltem Transport.

#### **Sulfonylharnstoffe**

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

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

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

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

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

#### **Metformin**

#### **Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist**

Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des blutzuckersenkenden Arzneimittels während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

#### **Kombinationen, von denen abgeraten wird**

Aufgrund des Wirkstoffs Metformin besteht ein erhöhtes Risiko einer Laktatazidose bei akuter Alkoholintoxikation (insbesondere im Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung) (siehe Abschnitt 4.4). Alkoholkonsum und die Anwendung alkoholhaltiger Arzneimittel sollten vermieden werden.

Kationische Wirkstoffe, die vorwiegend renal durch tubuläre Sekretion eliminiert werden (z.B. Cimetidin), können mit Metformin interagieren, indem sie um gemeinsame renale tubuläre Transportsysteme konkurrieren.

Die intravasculäre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel bei Röntgenuntersuchungen kann zu Niereninsuffizienz mit anschließender Metformin-Akkumulation und dem Risiko einer Laktatazidose führen. Daher muss die Behandlung mit Jentaduo im Vorfeld oder zum Zeitpunkt der Untersuchung unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach sowie nur nach einer erneuten Untersuchung der Nierenfunktion mit normalem Befund wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Die Anwendung von Linagliptin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Eine begrenzte Zahl vorliegender Daten lässt vermuten, dass die Anwendung

von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko angeborener Missbildungen assoziiert ist. Tierexperimentelle Untersuchungen mit Metformin zeigten keine schädliche Wirkung auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung (siehe auch Abschnitt 5.3). Nichtklinische Reproduktionsstudien zeigten keine additive teratogene Wirkung, die einer gleichzeitigen Gabe von Linagliptin und Metformin zugeschrieben werden konnte. Jentadueto sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sollte die Behandlung mit Jentadueto unterbrochen und schnellstmöglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden, um das Risiko fetaler, mit auffälligen Blutzuckerwerten assoziierter Missbildungen zu senken.

#### **Stillzeit**

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass sowohl Metformin als auch Linagliptin in die Milch säugender Ratten übergehen. Metformin geht in kleinen Mengen in die menschliche Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Linagliptin in die menschliche Muttermilch übergeht. Unter Berücksichtigung des Nutzens des Stillens für das Kind und des Nutzens der Therapie für die Frau, muss entschieden werden, ob das Stillen beendet oder die Therapie mit Jentadueto abgebrochen/ausgesetzt wird.

#### **Fertilität**

Es wurden keine Studien mit Jentadueto zu den Auswirkungen auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt. Bei männlichen oder weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.3).

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

Jentadueto hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Jentadueto mit anderen Antidiabetika, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen (z. B. Sulfonylharnstoffe), das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### **Zusammenfassung des Sicherheitsprofils**

##### **Fixe Kombination**

Die am häufigsten mit einer Kombinationstherapie aus Linagliptin plus Metformin berichtete Nebenwirkung war Diarrhö (0,9%). Die Kombination aus Metformin plus Placebo ergab eine ähnlich hohe Häufigkeit (1,2%). Hypoglykämie kann auftreten, wenn Jentadueto zusammen mit Sulfonylharnstoff angewendet wird ( $\geq 1$  Fall pro 10 Patienten).

Die Sicherheit von Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich (oder der bioäquivalenten Anwendung von 5 mg einmal täglich) in Kombination mit Metformin wurde bei mehr als 3500 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bewertet. Bei placebokontrollierten Studien wurden über 1300 Patienten über einen Zeitraum von  $\geq 12/24$  Wochen mit der therapeutischen Dosis von Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich (oder der bioäquivalenten Anwendung von Linagliptin 5 mg einmal täglich) in Kombination mit Metformin behandelt.

Die gepoolte Auswertung der vier placebokontrollierten Studien zeigt, dass die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen bei mit Placebo und Metformin behandelten Patienten vergleichbar ist mit der bei Patienten, die 2,5 mg Linagliptin und Metformin erhielten (50,6% versus 47,8%). Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen fand bei Patienten unter Placebo und Metformin ähnlich oft statt wie bei Patienten unter Linagliptin und Metformin (2,6% versus 2,3%).

##### **Berichtete Nebenwirkungen der Kombination von Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff**

Bei einer Studie wurde Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin plus Sulfonylharnstoff angewendet. Wurden Linagliptin und Metformin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet, war Hypoglykämie die am häufigsten berichtete Nebenwirkung (22,9% bei der Kombination von Linagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff versus 14,8% bei der Kombination von Placebo plus Metformin plus Sulfonylharnstoff).

##### **Unter der Kombination von Linagliptin plus Metformin mit Insulin gemeldete Nebenwirkungen**

Bei Verabreichung von Linagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin waren Hypoglykämien die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen; sie traten jedoch mit einer vergleichbaren Rate auf, wenn Placebo und Metformin in Kombination mit Insulin angewendet wurden (29,5 % unter Linagliptin plus Metformin plus Insulin versus 30,9 % unter Placebo plus Metformin plus Insulin), wobei die Rate schwerer Episoden jeweils gering war (1,5 % versus 0,9 %).

##### **Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen**

##### **Berichtete Nebenwirkungen der fixen Kombination**

Nachfolgend sind die in allen klinischen Studien mit Jentadueto berichteten Nebenwirkungen nach Systemorganklassen aufgeführt. Bei der Behandlung mit diesem Arzneimittel können Nebenwirkungen auftreten, die für eine Einzelgabe des jeweiligen Wirkstoffs bekannt, aber in klinischen Studien mit Jentadueto nicht aufgetreten sind.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeiten sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1 Nebenwirkungen, die bei Patienten aufgetreten sind, die Jentadueto (Schätzung der Häufigkeit beruht auf der gepoolten Analyse placebokontrollierter Studien) in klinischen Studien und**

nach Markteinführung erhielten

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen abhängig vom Behandlungsschema</b>
Nebenwirkung	<b>Linagliptin plus Metformin</b>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Nasopharyngitis	gelegentlich
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeit (z. B. bronchiale Hyperreaktivität)	selten
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Husten	gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Verminderter Appetit	gelegentlich
Diarrhö	gelegentlich
Übelkeit	gelegentlich
Pankreatitis	nicht bekannt
Erbrechen	gelegentlich
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Angioödem*	selten
Urtikaria*	selten
Hautausschlag*	gelegentlich
Pruritus	gelegentlich
<b>Untersuchungen</b>	
Amylasewerte im Blut erhöht	gelegentlich

\* Auf der Grundlage von Spontanmeldungen nach Markteinführung

**Berichtete Nebenwirkungen der Kombination von Linagliptin, Metformin und Sulfonylharnstoff**

Bei einer Kombinationstherapie von Linagliptin und Metformin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff wurde unter diesen Bedingungen Hypoglykämie als zusätzliche Nebenwirkung beobachtet.

**Tabelle 2 Zusätzlich von Patienten berichtete Nebenwirkungen bei einer Kombination von Linagliptin und Metformin mit einem Sulfonylharnstoff\***

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen abhängig vom Behandlungsschema</b>
Nebenwirkung	<b>Linagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypoglykämie	sehr häufig

\* Zusätzliche Informationen finden sich in der Fachinformation für spezifische Sulfonylharnstoffe

Keine der Hypoglykämien wurde als schwer eingestuft.

**Unter der Kombination von Linagliptin plus Metformin mit Insulin gemeldete Nebenwirkungen**

Bei Verabreichung von Linagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin wurde unter diesen Bedingungen Obstipation als weitere Nebenwirkung festgestellt. Die Verabreichung von Linagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin könnte mit einem erhöhten Risiko für hepatische Ereignisse einhergehen.

**Tabelle 3 Zusätzlich gemeldete Nebenwirkungen unter der Kombination von Linagliptin plus Metformin mit Insulin\***

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Nebenwirkungen nach Behandlungsschema</b>
Nebenwirkung	<b>Linagliptin + Metformin + Insulin</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Obstipation	gelegentlich
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Leberfunktionsstörungen*	häufig**

\* Zusätzliche Informationen dazu finden sich in den Fachinformationen für Insulin und Metformin

\*\* Diese Häufigkeit ist anhand eines gepoolten Datensatzes von 549 Patienten geschätzt worden

**Weitere Informationen zu den einzelnen Bestandteilen**

Nebenwirkungen, die früher in Zusammenhang mit den einzelnen Wirkstoffen berichtet wurden, könnten mögliche Nebenwirkungen auf Jentaduetto darstellen, auch wenn sie in klinischen Studien mit diesem Arzneimittel nicht beobachtet wurden.

**Linagliptin:**

Alle beobachteten Nebenwirkungen einer Monotherapie mit Linagliptin sind auch für Jentaduetto in Tabelle 1 beschrieben worden.

**Metformin:**

Bekanntete Nebenwirkungen von Metformin, die bei Patienten unter Jentaduetto nicht berichtet wurden, sind in Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 4 Nebenwirkungen, die bei Patienten unter einer Monotherapie mit Metformin berichtet, jedoch bei Patienten unter Jentaduetto nicht beobachtet wurden**

<b>Systemorganklasse Nebenwirkung</b>	<b>Nebenwirkungen abhängig vom Behandlungsschema Mono- therapie mit Metformin</b>
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Laktatazidose	sehr selten
Vitamin B <sub>12</sub> -Mangel	sehr selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Störungen des Geschmacksinns	häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Abdominalschmerzen	sehr häufig
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Hepatitis	sehr selten
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Hautreaktionen wie Erytheme, Urtikaria	sehr selten

\* Zusätzliche Informationen dazu finden sich in der Fachinformation für Metformin

#### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:**

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und verminderter Appetit (Tabelle 1) und Abdominalschmerzen (Tabelle 3) treten meistens während des Beginns der Behandlung mit Jentaduo oder Metforminhydrochlorid auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Zur Vorbeugung wird empfohlen, Jentaduo in zwei täglichen Dosen während oder nach den Mahlzeiten einzunehmen. Auch eine langsame Steigerung der Dosis kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern. Die Langzeitbehandlung mit Metformin wurde mit einer Verringerung der Absorption von Vitamin B<sub>12</sub> in Verbindung gebracht (Tabelle 3), die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel führen kann (z. B. megaloplastischer Anämie).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

#### **4.9 Überdosierung**

Zu einer Überdosierung mit Jentaduo stehen keine Daten zur Verfügung.

#### **Linagliptin**

In kontrollierten klinischen Studien mit gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 600 mg Linagliptin (entspricht dem 120-Fachen der empfohlenen Dosis) nicht mit einem dosisabhängigen Anstieg an unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht. Es liegen keine Erfahrungen mit Dosierungen von mehr als 600 mg beim Menschen vor.

#### **Metformin**

Bei Dosen bis zu 85 g Metforminhydrochlorid wurde keine Hypoglykämie beobachtet. Jedoch trat unter diesen Umständen eine Laktatazidose auf. Bei starker Überdosierung von Metforminhydrochlorid oder gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren kann es zu einer Laktatazidose kommen. Laktatazidose stellt einen medizinischen Notfall dar und muss stationär behandelt werden. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metformin ist die Hämodialyse.

#### **Behandlung**

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

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika

ATC-Code: A10BD11

#### **Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen**

Jentaduo enthält eine Kombination zweier Antidiabetika mit komplementären Wirkmechanismen zur verbesserten Einstellung des Blutzuckerspiegels bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Linagliptin, ein Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitor, und Metforminhydrochlorid, ein Vertreter der Substanzklasse der Biguanide.

#### **Linagliptin**

Linagliptin ist ein Inhibitor des Enzyms DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4), ein Enzym, das an der Inaktivierung der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP (Glucagon-like Peptide-1, glucoseabhängige insulinotrope Polypeptide) beteiligt ist. Diese Hormone werden durch das Enzym DPP-4 schnell abgebaut. Beide Inkretin-Hormone sind an der physiologischen Regulierung der Glucose-Homöostase beteiligt. Inkretine werden über den gesamten Tag in geringen Basalmengen abgegeben, wobei die Spiegel unmittelbar nach Nahrungsaufnahme

ansteigen. GLP-1 und GIP erhöhen die Biosynthese von Insulin und die Ausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse bei normalen und erhöhten Blutzuckerwerten. Des Weiteren verringert GLP-1 die Glucagon-Sekretion aus den Alphazellen der Bauchspeicheldrüse und führt damit zu einer Reduktion der hepatischen Glucoseausschüttung. Linagliptin bindet sehr wirksam und reversibel an DPP-4, was zu einer langanhaltenden Erhöhung der Konzentrationen aktiver Inkretine führt. Linagliptin steigert die Insulinausschüttung glucoseabhängig und senkt die Glucagon-Sekretion. Linagliptin hat damit eine insgesamt verbessernde Wirkung auf die Glucosehomöostase. Linagliptin bindet selektiv an DPP-4 und weist in vitro eine >10.000-fache Selektivität gegenüber DPP-8- oder DPP-9-Aktivität auf.

### **Metformin**

Metforminhydrochlorid ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metforminhydrochlorid beruht vermutlich auf drei Mechanismen:

- (1) Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glykogenolyse,
- (2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung,
- (3) Verzögerung der intestinalen Glucose-Resorption.

Metforminhydrochlorid stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthese.

Metforminhydrochlorid erhöht die Transportkapazität aller bisher bekannten membranständigen Glucosetransporter (GLUT).

Beim Menschen besitzt Metforminhydrochlorid unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine positive Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischen Dosen in kontrollierten klinischen Mittel- und Langzeitstudien nachgewiesen. Metforminhydrochlorid führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterin-, des LDL-Cholesterin- und des Triglyzerid-Spiegels.

### **Klinische Wirksamkeit und Sicherheit**

#### **Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin in Kombination mit Metformin bei Patienten mit schlecht eingestellten Blutzuckerwerten unter einer Monotherapie mit Metformin wurde in einer 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Linagliptin führte, ausgehend von einem HbA<sub>1c</sub>-Ausgangsmittelwert von 8%, zu signifikanten Verbesserungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte (-0,64% Veränderung im Vergleich zu Placebo). Ebenso zeigte Linagliptin im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen des Nüchtern-Plasmaglucoosespiegels (NPG) um -21,1 mg/dl und des postprandialen 2-Stunden-Glucosewerts (PPG) um -67,1 mg/dl. Auch erreichte eine größere Zahl von Patienten einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von <7,0% (28,3% unter Linagliptin versus 11,4% unter Placebo). Die beobachtete Inzidenz von Hypoglykämien bei mit Linagliptin behandelten Patienten war ähnlich wie bei Placebo. Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

In einer 24-wöchigen placebokontrollierten, faktoriellen Studie zur Initialtherapie mit der Kombination von Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich und Metformin (500 mg oder 1.000 mg zweimal täglich) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Parameter im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie, wie in Tabelle 5 zusammengefasst (mittlerer HbA<sub>1c</sub> -Wert zu Studienbeginn 8,65%).

**Tabelle 5: Glykämische Parameter von Linagliptin und Metformin jeweils als Monotherapeutikum und in Kombination, gemessen beim letztem Kontrolltermin zum Ende der Studie (24. Woche) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und schlecht eingestellten Blutzuckerwerten trotz Diät und Bewegung**

	<b>Placebo</b>	<b>Linagliptin 5 mg einmal täglich<sup>1</sup></b>	<b>Metformin HCl 500 mg zweimal täglich</b>	<b>Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich<sup>1</sup> + Met- formin HCl 500 mg zweimal täglich</b>	<b>Metformin HCl 1.000 mg zweimal täglich</b>	<b>Linagliptin 2,5 mg zweimal täg- lich<sup>1</sup> + Metformin HCl 1.000 mg zweimal täglich</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Anzahl der Patienten	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Ausgangswert (Mittelwert)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Änderungen gegenüber Ausgangswert (angepasster Mittelwert)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6

Differenz gegenüber Placebo (angepasster Mittelwert) (95% Konfidenzintervall)	--	-0,6 (-0,9; -0,3)	-0,8 (-1,0; -0,5)	-1,3 (-1,6; -1,1)	-1,2 (-1,5; -0,9)	-1,7 (-2,0; -1,4)
Patienten (n, %), die einen HbA <sub>1c</sub> -Wert < 7 % erreichten	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patienten (%), die ergänzende Zusatzbehandlung erhielten	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>NPG (mg/dl)</b>						
Anzahl der Patienten	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Ausgangswert (Mittelwert)	203	195	191	199	191	196
Änderungen gegenüber Ausgangswert (angepasster Mittelwert)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Differenz gegenüber Placebo (angepasster Mittelwert) (95% Konfidenzintervall)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

1 Gesamttagesdosis Linagliptin entspricht 5 mg

Die mittlere Reduzierung des HbA<sub>1c</sub>-Werts gegenüber Studienbeginn war im Allgemeinen bei Patienten mit höheren HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerten ausgeprägter. Die Wirkung auf die Plasmalipidwerte war im Allgemeinen neutral. Unter der Kombinationstherapie mit Linagliptin und Metformin wurde eine ähnliche Gewichtsabnahme beobachtet wie unter Metformin allein oder unter Placebo. Bei Patienten, die nur Linagliptin erhielten, kam es zu keiner Gewichtsveränderung gegenüber dem Ausgangswert. Die Inzidenz einer Hypoglykämie war in allen Behandlungsgruppen ähnlich hoch (Placebo 1,4%; Linagliptin 5 mg 0%; Metformin 2,1% und Linagliptin 2,5 mg plus Metformin zweimal täglich 1,4%).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich *versus* 5 mg einmal täglich in Kombination mit Metformin bei Patienten mit schlecht eingestellten Blutzuckerwerten unter einer Monotherapie mit Metformin wurde in einer 12-wöchigen doppelblinden placebokontrollierten Studie untersucht. Die Anwendung von Linagliptin 5 mg einmal täglich und 2,5 mg zweimal täglich ergab eine ähnlich (Konfidenzintervall: -0,07; 0,19) signifikante Reduzierung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um -0,80% (Ausgangswert: 7,98%) bzw. -0,74% (Ausgangswert: 7,96%) gegenüber Placebo. Die beobachtete Inzidenz einer Hypoglykämie bei mit Linagliptin behandelten Patienten war ähnlich wie bei Placebo. Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

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

Es wurde eine 24-wöchige placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von 5 mg Linagliptin im Vergleich zu Placebo mit Patienten durchgeführt, bei denen eine Behandlung mit einer Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend ist. Linagliptin führte zu einer signifikanten Verbesserung des HbA<sub>1c</sub>-Werts (-0,62% Veränderung im Vergleich zu Placebo) gegenüber dem mittleren HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Studienbeginn (8,14%). Außerdem erreichten Patienten unter Linagliptin signifikant häufiger den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von <7,0% (31,2% unter Linagliptin versus 9,2% unter Placebo). Das Gleiche galt auch für den Nüchtern-Plasmaglukose-Wert (NPG). Hier reduzierte sich der Wert um -12,7 mg/dl im Vergleich zu Placebo. Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

#### **Linagliptin in Kombination mit Metformin und Insulin**

In einer 24-wöchigen placebokontrollierten Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin (5 mg einmal täglich) bei zusätzlicher Gabe zu Insulin mit oder ohne Metformin untersucht. 83 % der Patienten in dieser Studie wurden mit Metformin in Kombination mit Insulin behandelt. Unter Linagliptin in Kombination mit Metformin plus Insulin wurden in dieser Subgruppe mit einer korrigierten mittleren Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um -0,68 % (KI: -0,78; -0,57) gegenüber Baseline (mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert 8,28 %) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Metformin plus Insulin signifikante Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub>-Werts verzeichnet. In keiner der Gruppen fanden sich beim Körpergewicht nennenswerte Veränderungen gegenüber Baseline.

### **24-Monats-Studien zu Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin im Vergleich zu Glimepirid**

In einer Studie, in der an Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Monotherapie mit Metformin die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der zusätzlichen Anwendung von 5 mg Linagliptin oder Glimepirid (mittlere Dosis 3 mg) verglichen wurde, betrug die mittlere Abnahme von HbA<sub>1c</sub> -0,16 % bei Linagliptin (HbA<sub>1c</sub>-Ausgangsmittelwert 7,69 %) und -0,36 % bei Glimepirid (HbA<sub>1c</sub>-Ausgangsmittelwert 7,69 %) mit einer durchschnittlichen Therapiedifferenz von 0,20 % (97,5 %-Konfidenzintervall 0,09; 0,299). Der durchschnittliche Unterschied in der Behandlung betrug 0,20 % (97,5 %-Konfidenzintervall: 0,09; 0,299). Die Inzidenz einer Hypoglykämie war in der Linagliptin-Gruppe signifikant niedriger (7,5 %) als in der Glimepirid-Gruppe (36,1 %). Bei mit Linagliptin behandelten Patienten zeigte sich gegenüber dem Ausgangswert eine signifikante mittlere Gewichtsabnahme gegenüber einer signifikanten Gewichtszunahme bei mit Glimepirid behandelten Patienten (-1,39 kg versus +1,29 kg).

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

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

In einer gepoolten Auswertung von älteren (Alter ≥ 70 Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes (n=183), die sowohl Metformin als auch Basalinsulin als Hintergrundtherapie erhielten, wurden unter Linagliptin in Kombination mit Metformin plus Insulin mit einer korrigierten mittleren Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um -0,81 % (KI: -1,01; -0,61) gegenüber Baseline (mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert 8,13 %) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Metformin plus Insulin signifikante Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub>-Werts verzeichnet.

### **Kardiovaskuläres Risiko**

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

### **Metformin**

In einer prospektiven, randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Einstellung der Blutzuckerwerte bei Typ-2-Diabetikern nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige, Patienten mit Metforminbehandlung, bei denen eine Diät allein nicht ausreichte, ergab:

- signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), p=0,0023, sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre), p=0,0034;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für jede diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, p = 0,017;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos der Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber nur Diät 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, (p = 0,011) und gegenüber einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und einer Monotherapie mit Insulin behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,021);
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos eines Myokardinfarkts: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre (p = 0,01).

### **Kinder und Jugendliche**

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Jentaduetto**

Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden belegten die Bioäquivalenz der Jentaduetto Kombinations-tabletten (Linagliptin/Metforminhydrochlorid) mit der gleichzeitigen Gabe von Linagliptin und Metformin-

hydrochlorid als Einzeletabletten.

Die Gabe von Jentadueto 2,5 mg/1.000 mg zusammen mit einer Mahlzeit führte zu keiner Veränderung bei der Gesamtexposition mit Linagliptin. Unter Metformin gab es keine Veränderung der AUC. Jedoch sank die mittlere Peak-Serumkonzentration von Metformin um 18% bei einer Gabe mit den Mahlzeiten. Die Peak-Serumkonzentration von Metformin wurde erst mit einer Verzögerung von 2 Stunden erreicht, wenn der Proband zuvor gegessen hatte. Diese Veränderungen sind vermutlich klinisch nicht relevant.

Nachfolgend werden die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Jentadueto beschrieben.

### **Linagliptin**

Die Pharmakokinetik von Linagliptin wurde im Rahmen von Untersuchungen mit gesunden Probanden sowie Patienten mit Typ-2-Diabetes umfassend charakterisiert. Nach oraler Anwendung einer Dosis von 5 mg bei gesunden Probanden oder Patienten wurde Linagliptin rasch resorbiert. Die Peak-Plasmakonzentrationen (mediane  $T_{max}$ ) traten 1,5 Stunden nach Einnahme ein.

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

### **Resorption**

Die absolute Bioverfügbarkeit von Linagliptin beträgt etwa 30%. Die gleichzeitige Einnahme von Linagliptin mit einer fettreichen Mahlzeit verlängerte die Zeit bis zum Erreichen der  $C_{max}$  um 2 Stunden und senkte die  $C_{max}$  um 15%. Ein Einfluss auf AUC<sub>0-72h</sub> wurde jedoch nicht beobachtet.

Klinisch relevante Auswirkungen werden durch die Änderung von  $C_{max}$  bzw.  $T_{max}$  nicht erwartet.

Daher kann die Anwendung von Linagliptin zu oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

### **Verteilung**

Nach einer an gesunde Probanden intravenös gegebenen Einzeldosis von 5 mg Linagliptin betrug das durchschnittliche apparente Verteilungsvolumen im Steady State aufgrund der Gewebefixierung etwa 1.110 Liter. Dies deutet auf ein großes Verteilungsvolumen von Linagliptin im Gewebe hin. Die Plasmaproteinbindung von Linagliptin ist konzentrationsabhängig, mit einer Senkung von etwa 99% bei 1 nmol/l auf 75 bis 89% bei  $\geq 30$  nmol/l, was die Sättigung der Bindung an DPP-4 mit zunehmender Konzentration von Linagliptin widerspiegelt. In hohen Konzentrationen, bei denen DPP-4 vollständig gesättigt ist, war Linagliptin zu 70 – 80% an andere Proteine als DPP-4 gebunden, demnach lagen 30 bis 20% ungebunden im Plasma vor.

### **Biotransformation**

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

### **Elimination**

Nach oraler Gabe von [<sup>14</sup>C] Linagliptin an gesunde Probanden wurden innerhalb von 4 Tagen nach Einnahme etwa 85% der eingesetzten Radioaktivität im Stuhl (80%) oder Urin (5%) ausgeschieden.

Die renale Ausscheidung im Steady State betrug ungefähr 70 ml/min.

### **Besondere Patientengruppen**

#### **Nierenfunktionsstörung**

Unter Steady State-Bedingungen war die Linagliptin-Exposition bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein moderater Anstieg der Exposition von etwa dem 1,7-Fachen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Die Exposition bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit schwerer Nierenfunktionsstörung war im Vergleich zu Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit normaler Nierenfunktion etwa um das 1,4-Fache höher. Steady State-Vorhersagen zur AUC von Linagliptin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deuteten auf eine vergleichbare Exposition mit der von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung hin. Außerdem ist bei Linagliptin nicht von einer therapeutisch signifikanten Ausscheidung durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse auszugehen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung von Linagliptin nicht erforderlich. Daher kann Linagliptin weiterhin als Einzelwirkstoff bei einer gleichbleibenden Gesamttagesdosis von 5 mg in Form von Tabletten angewendet werden, wenn die Therapie mit Jentadueto aufgrund von Nierenfunktionsstörungen eingestellt werden muss.

### **Leberfunktionsstörungen**

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (gemäß der Child-Pugh-Klassifikation) war der AUC- und  $C_{max}$ -Mittelwert von Linagliptin nach Mehrfachanwendung von 5 mg Linagliptin ähnlich wie der bei vergleichbaren gesunden Probanden.

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

Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase-I- und Phase-II-Daten ergab, dass der Body-Mass-Index keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte. Die klinischen Studien vor der Zulassung wurden bis zu einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> durchgeführt.

### **Geschlecht**

Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase-I- und Phase-II-Daten ergab, dass das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte.

### **Ältere Patienten**

Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase-I- und Phase-II-Daten ergab, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte. Die Plasmakonzentration von Linagliptin war bei älteren Patienten (65 bis 80 Jahre, mit einem Höchstalter von 78 Jahren) vergleichbar mit der jüngerer Patienten. Linagliptin Talspiegel wurden auch bei älteren (Alter  $\geq 70$  Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes in einer 24-wöchigen doppelblinden Phase-III-Studie gemessen. Die Linagliptinkonzentrationen in dieser Studie lagen in einem vergleichbaren Bereich, wie er zuvor auch bei jüngeren Patienten mit Typ-2-Diabetes beobachtet wurde.

### **Kinder und Jugendliche**

Bisher wurden keine Studien zur Bestimmung der Pharmakokinetik von Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

### **Ethnische Zugehörigkeit**

Die zusammengefasste Analyse der vorliegenden pharmakokinetischen Daten ergab, dass die ethnische Zugehörigkeit keine offensichtliche Auswirkung auf die Plasmakonzentrationen von Linagliptin hatte. Dies schließt Patienten kaukasischer, hispanischer, afrikanischer und asiatischer Abstammung ein. Zudem wurde in eigens zu diesem Zweck durchgeführten Phase-I-Studien mit japanischen, chinesischen, kaukasischen gesunden Probanden und afroamerikanischen Patienten mit Typ-2-Diabetes festgestellt, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Linagliptin vergleichbar waren.

### **Metformin:**

#### **Resorption**

Nach einer oralen Dosis Metformin wird die  $T_{max}$  nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500 mg- bzw. 850 mg-Tablette Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Probanden ca. 50 – 60%. Nach einer oralen Dosis beträgt der nicht resorbierte und über den Stuhl ausgeschiedene Anteil 20 – 30%. Nach oraler Anwendung ist die Resorption von Metforminhydrochlorid unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Es wird vermutet, dass die Pharmakokinetik der Resorption von Metforminhydrochlorid nicht linear ist.

Bei der empfohlenen Dosierung und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen von Metforminhydrochlorid werden die Steady State-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24 – 48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1 µg/ml. In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{max}$ ) von Metforminhydrochlorid selbst bei maximaler Dosierung nicht 5 µg/ml.

Durch Nahrung wird die Resorption von Metforminhydrochlorid verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg zeigte sich eine um 40% geringere Peak-Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC um 25% und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der Peak-Plasmakonzentration um 35 Minuten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

#### **Verteilung**

Die Bindung an Plasmaproteine ist vernachlässigbar. Metforminhydrochlorid geht in die Erythrozyten über. Die Peak-Konzentration im Blut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) lag zwischen 63 und 276 l.

#### **Biotransformation**

Metforminhydrochlorid wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Metaboliten identifiziert.

#### **Elimination**

Die renale Ausscheidung für Metforminhydrochlorid beträgt  $>400$  ml/min. Dies weist darauf hin, dass Metforminhydrochlorid durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Ausscheidung proportional zur Kreatinin-Clearance, sodass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Konzentration von Metforminhydrochlorid im Plasma steigt.

### **Besondere Patientengruppen**

#### **Kinder und Jugendliche**

Studie mit Einzeldosen: Nach einzelnen Gaben von 500 mg Metforminhydrochlorid wiesen Kinder und Jugendliche ein pharmakokinetisches Profil auf, das mit dem von gesunden Erwachsenen vergleichbar ist.

Studie mit Mehrfachdosen: Die Daten beschränken sich auf eine Studie. Nach wiederholter Gabe von 500 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen sank bei pädiatrischen Patienten die Peak-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die systemische Exposition ( $AUC_{0-7}$ ) um etwa 33% bzw. 40% verglichen mit erwachsenen Patienten mit Diabetes, die wiederholte Dosen von 500 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen erhielten. Da die Dosis je nach Einstellung des Blutzuckerspiegels individuell titriert wird, hat dieses Ergebnis eine eingeschränkte klinische Relevanz.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### ***Linagliptin plus Metformin***

In 13-wöchigen Studien zur allgemeinen Toxizität mit Ratten wurden Linagliptin und Metformin gleichzeitig gegeben. Die einzige Wechselwirkung, die zwischen Linagliptin und Metformin beobachtet wurde, war eine reduzierte Gewichtszunahme. Die Kombination von Linagliptin und Metformin verursachte keine zusätzliche toxische Wirkung bei einer AUC-Exposition, die bis zu dem 2-Fachen bzw. 23-Fachen der Humanexposition entsprach.

In Studien zur embryofetalen Entwicklung mit trächtigen Ratten erwies sich die gleichzeitige Gabe von Linagliptin und Metformin bei einer AUC-Exposition, die dem 4-Fachen bzw. 30-Fachen der Humanexposition entsprach, nicht als teratogen.

#### ***Linagliptin***

Leber, Nieren und Gastrointestinaltrakt sind die Hauptzielorgane in Bezug auf Toxizität bei Mäusen und Ratten bei wiederholten Linagliptin-Dosen von mehr als der 300-fachen Humanexposition. Bei Ratten wurden bei mehr als der 1.500-fachen Humanexposition Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane, die Schilddrüse und die lymphatischen Organe beobachtet. Bei Hunden wurden bei mittleren Dosierungen starke pseudoallergische Reaktionen festgestellt, die sekundär kardiovaskuläre Veränderungen hervorriefen; diese wurden als hundespezifisch eingestuft. Zu den Zielorganen in Bezug auf Toxizität bei Cynomolgus-Affen gehörten bei mehr als der 450-fachen Humanexposition Leber, Nieren, Magen, Fortpflanzungsorgane, Thymus, Milz und Lymphknoten. Bei mehr als der 100-fachen Humanexposition wurde bei diesen Affen als der wesentliche Befund eine Magenreizung festgestellt.

Linagliptin und sein Hauptmetabolit zeigten kein genotoxisches Potenzial. Orale Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen über 2 Jahre erbrachten keinen Hinweis auf Karzinogenität bei Ratten bzw. männlichen Mäusen. Ein nur bei weiblichen Mäusen signifikant höheres Vorkommen maligner Lymphome bei der höchsten Dosierung (>200-Fache der Humanexposition) wird für Menschen als nicht relevant eingestuft (Erläuterung: nicht behandlungsbedingt, sondern aufgrund sehr variabler Hintergrundinzidenz). Auf Grundlage dieser Studien gibt es keine Bedenken hinsichtlich einer Karzinogenität beim Menschen.

Der NOAEL für Fertilität, frühe Embryonalentwicklung und Teratogenität bei Ratten wurde auf das >900-Fache der Humanexposition festgelegt. Der NOAEL bei Ratten für maternale und embryofetale Toxizität sowie die der Nachkommen betrug das 49-Fache der Humanexposition. Bei Kaninchen wurden bei >1.000-facher Humanexposition keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Für die embryofetale Toxizität bei Kaninchen wurde ein NOAEL entsprechend der 78-fachen Humanexposition abgeleitet, und für die maternale Toxizität betrug der NOAEL das 2,1-Fache der Humanexposition. Daher gilt es als unwahrscheinlich, dass Linagliptin bei therapeutischen Expositionen beim Menschen Auswirkungen auf die Fortpflanzung hat.

#### ***Metformin***

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten zu Metformin keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### ***Tablettenkern***

Arginin, Copovidon, Magnesiumstearat, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid.

#### ***Tablettenüberzug***

Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172), Eisen(III)-oxid (E172), Propylenglycol.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### ***Blisterpackung***

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### ***Flasche***

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packungsgrößen zu 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 und 120 x 1 Filmtabletten und Mehrfachpackungen mit 120 (2 Packungen zu 60 x 1), 180 (2 Packungen zu 90 x 1) und 200 (2 Packungen zu 100 x 1) Filmtabletten in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen bestehend aus einer Deckfolie aus Aluminium und einer Formfolie aus PVC/Polychlorotrifluoroethylen/PVC. HDPE-Flasche mit Schraubdeckel aus Kunststoff und Siliciumdioxid-Gel als Trockenmittel. Packungsgrößen mit 14, 60 und 180 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

### **7. Inhaber der Zulassung**

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

### **8. Zulassungsnummer**

EU/1/12/780/001-014, 029-031

### **9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

20. Juli 2012

### **10. Stand der Information**

Jänner 2014

### **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht**

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.