

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

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten  
Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 2,5 mg linagliptine en 850 mg metforminehydrochloride.

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Elke tablet bevat 2,5 mg linagliptine en 1000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

Ovale, biconvexe, lichtoranje, filmomhulde tablet van 19,2 mm x 9,4 mm met de inscriptie 'D2/850' aan de ene zijde en het bedrijfslogo aan de andere.

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Ovale, biconvexe, lichtroze, filmomhulde tablet van 21,1 mm x 9,7 mm met de inscriptie 'D2/1000' aan de ene zijde en het bedrijfslogo aan de andere.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

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

- bij patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn met hun maximaal verdraagbare dosis van metformine alleen
- in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes, waaronder insuline, bij patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn met metformine en deze geneesmiddelen
- bij patiënten die al behandeld worden met de combinatie van linagliptine en metformine als aparte tabletten

(zie rubrieken 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over verschillende combinaties).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen met een normale nierfunctie (GFR  $\geq$  90 ml/min)

De dosering van bloedglucoseverlagende therapie met Jentaduetto moet individueel worden ingesteld op basis van het huidige medicatieschema van de patiënt, de werkzaamheid en de verdraagbaarheid, waarbij de aanbevolen maximale dagdosis van 5 mg linagliptine plus 2000 mg metforminehydrochloride niet mag worden overschreden.

*Patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn met de maximaal verdraagbare dosis van metformine als monotherapie*

Voor patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn met metformine alleen, is de gebruikelijke aanvangsdosering tweemaal daags Jentadueto met 2,5 mg linagliptine (5 mg totale dagdosis) en de dosis metformine die de patiënt al gebruikt.

*Patiënten die overstappen van linagliptine en metformine als aparte tabletten*

Bij patiënten die overstappen van linagliptine en metformine als aparte tabletten, dient Jentadueto te worden gestart met dezelfde doses linagliptine en metformine die de patiënt al gebruikt.

*Patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn via een tweevoudige combinatiebehandeling met de maximaal verdraagbare dosis van metformine en een sulfonylureumderivaat*

De dosis Jentadueto dient te bestaan uit tweemaal daags 2,5 mg linagliptine (totale dagdosis 5 mg) en een dosis metformine die vergelijkbaar is met de dosis die al wordt genomen. Als linagliptine plus metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat, kan het nodig zijn om de dosis van het sulfonylureumderivaat te verlagen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

*Patiënten die niet optimaal gereguleerd zijn via een tweevoudige combinatiebehandeling met insuline en de maximaal verdraagbare dosis van metformine*

De dosis Jentadueto dient te bestaan uit tweemaal daags 2,5 mg linagliptine (totale dagdosis 5 mg) en een dosis metformine die vergelijkbaar is met de dosis die al wordt genomen. Als linagliptine plus metforminehydrochloride wordt gebruikt in combinatie met insuline, kan het nodig zijn om de dosis insuline te verlagen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4).

Voor de verschillende doses metformine is Jentadueto leverbaar in sterktes van 2,5 mg linagliptine plus 850 mg metforminehydrochloride en 2,5 mg linagliptine plus 1000 mg metforminehydrochloride.

*Speciale patiëntgroepen*

*Ouderen*

Naarmate de leeftijd stijgt, moet Jentadueto voorzichtig worden gebruikt omdat metformine door de nieren wordt uitgescheiden. Met name bij ouderen is controle van de nierfunctie noodzakelijk om metforminegerelateerde lactaatacidose te voorkomen (zie rubriek 4.3 en 4.4). De klinische ervaring bij patiënten > 80 jaar is beperkt en voorzichtigheid is geboden bij behandeling van deze populatie.

*Nierinsufficiëntie*

Voor aanvang van de behandeling met metformine-bevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierfunctiestoornissen en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bv. iedere 3-6 maanden.

Factoren die het risico op lactaatacidose kunnen verhogen (zie rubriek 4.4) dienen te worden beoordeeld voordat aanvang met metformine overwogen wordt bij patiënten met GFR <60 ml/min.

Als er geen geschikte sterkte van Jentadueto beschikbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

Tabel 1: Dosering bij patiënten met nierfunctiestoornissen

GFR ml/min	Metformine	Linagliptine
60-89	Maximale dagdosis is 3000 mg Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Geen dosisaanpassing
45-59	Maximale dagdosis is 2000 mg De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Geen dosisaanpassing
30-44	Maximale dagdosis is 1000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Geen dosisaanpassing
<30	Metformine is gecontraïndiceerd	Geen dosisaanpassing

#### *Leverinsufficiëntie*

Vanwege het werkzame bestanddeel metformine wordt Jentadueto niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.3 en 5.2). Het ontbreekt aan klinische ervaring met Jentadueto bij patiënten met leverinsufficiëntie.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Jentadueto bij kinderen en adolescenten van 0 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

#### Wijze van toediening

Jentadueto dient tweemaal daags bij de maaltijd te worden ingenomen om de gastro-intestinale bijwerkingen van metformine te verminderen.

Alle patiënten moeten hun dieet met een goed over de dag verdeelde koolhydraatopname voortzetten. Patiënten met overgewicht moeten doorgaan met hun energiebeperkt dieet.

Als er een dosis wordt gemist, moet deze meteen worden ingenomen zodra de patiënt dit beseft. Er mag echter niet tegelijkertijd een dubbele dosis worden genomen. In dit geval dient de gemiste dosis te worden overgeslagen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Alle vormen van acute metabole acidose (zoals lactaatacidose, diabetische ketoacidose).
- Diabetisch pre-coma.
- Ernstig nierfalen (GFR <30 ml/min).
- Acute aandoeningen die de nierfunctie kunnen beïnvloeden zoals: dehydratie, ernstige infectie, shock.
- Aandoeningen die weefselhypoxie kunnen veroorzaken (met name acute aandoeningen, of verslechtering van chronische aandoeningen), zoals gedecompenseerd hartfalen, respiratoir falen, recent myocardinfarct, shock.
- Leverinsufficiëntie, acute alcoholintoxicatie, alcoholisme (zie rubriek 4.5).

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

##### Algemeen

Jentaducto mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes type 1.

##### Hypoglykemie

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

Het is bekend dat sulfonylureumderivaten en insuline hypoglykemie veroorzaken. Voorzichtigheid is dan ook geboden wanneer Jentaducto 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).

Hypoglykemie is niet vastgesteld als bijwerking voor linagliptine, metformine of linagliptine samen met metformine. In klinische onderzoeken waren de incidentiepercentages van hypoglykemie vergelijkbaar laag bij patiënten die linagliptine in combinatie met metformine gebruikten en bij patiënten die alleen metformine gebruikten.

##### Lactatacidose

Lactatacidose, een zeer zeldzame, maar ernstige metabole complicatie, treedt het vaakst op bij acute verslechtering van de nierfunctie of cardiopulmonale ziekte of sepsis. Accumulatie van metformine treedt op bij acute verslechtering van de nierfunctie en verhoogt het risico op lactatacidose.

In het geval van dehydratie (ernstige diarree of braken, koorts of verminderde vochtinname) dient metformine tijdelijk gestaakt te worden en wordt de patiënt aanbevolen contact op te nemen met een zorgverlener.

Geneesmiddelen die de nierfunctie acuut kunnen verstoren (zoals antihypertensiva, diuretica en NSAIDs) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactatacidose. Lactatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, astenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij mogelijke symptomen dient de patiënt te stoppen met het innemen van metformine en direct medische hulp te zoeken. Diagnostische laboratoriumbevindingen zijn een verlaagde bloed pH (<7,35), een verhoogde plasmalactaatspiegel (>5 mmol/l) en een verhoogde 'anion gap' en lactaat/pyruvaatverhouding.

##### Toediening van joodhoudende contrastmiddelen

Intravasculaire toediening van joodhoudende contrastmiddelen kan leiden tot contrastgeïnduceerde nefropathie, met accumulatie van metformine en een verhoogd risico op lactatacidose als gevolg. Metformine dient gestaakt te worden voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek en niet te worden hervat tot ten minste 48 uur daarna, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is geëvalueerd en stabiel is bevonden, zie rubrieken 4.2 en 4.5.

##### Nierfunctie

De GFR dient te worden bepaald voor aanvang van de behandeling en regelmatig daarna, zie rubriek 4.2. Metformine is gecontraïndiceerd bij patiënten met GFR <30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen, zie rubriek 4.3.

### Hartfunctie

Bij patiënten met hartfalen is er een groter risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen, mag Jentaducto worden gebruikt, mits de hart- en nierfunctie regelmatig worden gecontroleerd. Voor patiënten met acuut en instabiel hartfalen, is Jentaducto gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

### Chirurgie

Metformine moet tijdens een chirurgische ingreep onder algehele, spinale of epidurale anesthesie worden stopgezet. De behandeling mag niet eerder dan 48 uur na chirurgie of hervatting van orale voeding hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden.

### Ouderen

Bij het behandelen van patiënten van 80 jaar en ouder is voorzichtigheid geboden (zie rubriek 4.2).

### Verandering van de klinische status bij patiënten met eerder goed gereguleerde diabetes type 2

Omdat Jentaducto metformine bevat, moet een patiënt met eerder goed gereguleerde diabetes type 2 met Jentaducto die afwijkende laboratoriumwaarden krijgt of klinisch ziek wordt (vooral vage, slecht gedefinieerde ziekte), direct worden onderzocht op aanwijzingen voor ketoacidose of lactaatacidose. Bij dit onderzoek moeten de volgende waarden worden bepaald: serumelektrolyten, ketonen, bloedglucose en (indien geïndiceerd) de pH van het bloed, lactaat-, pyruvaat- en metforminespiegels. Bij elke vorm van acidose moet de behandeling met Jentaducto direct worden stopgezet en moet de patiënt gericht behandeld worden.

### Acute pancreatitis

Gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Tijdens post-marketingervaring met linagliptine zijn spontaan gevallen van acute pancreatitis als bijwerking gemeld. Patiënten dienen op de hoogte gebracht te worden van de karakteristieke symptomen van acute pancreatitis. Indien pancreatitis wordt vermoed, dient de behandeling met Jentaducto gestaakt te worden; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag de behandeling met Jentaducto niet worden hervat. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis moet voorzichtigheid worden betracht.

### Bulleus pemfigoïd

Er zijn postmarketing meldingen van bulleus pemfigoïd bij patiënten die linagliptine gebruiken. Indien er een verdenking op bulleus pemfigoïd bestaat, dient Jentaducto te worden gestaakt.

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

Er is geen onderzoek naar interacties verricht. Dit is echter wel verricht met de individuele werkzame stoffen, namelijk linagliptine en metformine. Gelijktijdige toediening van meerdere doses linagliptine en metformine had bij gezonde vrijwilligers en bij patiënten geen betekenisvolle wijziging van de farmacokinetiek van linagliptine of metformine tot gevolg.

### Linagliptine

#### *In vitro* beoordeling van interacties

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

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

### In vivo beoordeling van interacties

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

#### Metformine:

Gelijktijdige toediening van meervoudige driemaal daagse doses van 850 mg metforminehydrochloride met 10 mg linagliptine eenmaal daags leidde niet tot een klinisch betekenisvolle wijziging van de farmacokinetiek van linagliptine bij gezonde proefpersonen.

#### 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).

#### Ritonavir:

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

#### Rifampicine:

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

### *Effecten van linagliptine op andere geneesmiddelen*

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

#### Metformine:

Gelijktijdige toediening van meervoudige dagelijkse doses van 10 mg linagliptine met 850 mg metforminehydrochloride, een OCT-substraat, had geen relevant effect op de farmacokinetiek van metformine bij gezonde proefpersonen. 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 betekenisvolle 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 doses van 5 mg linagliptine met meervoudige doses van 0,25 mg digoxine had geen effect op de farmacokinetiek van digoxine bij gezonde proefpersonen. 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 proefpersonen hadden meervoudige dagelijkse doses linagliptine een minimaal effect op de steady-state farmacokinetiek van simvastatine, een gevoelig substraat van CYP3A4. Na toediening van een suprathérapeutische 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<sub>max</sub> met 10%.

#### Orale anticonceptiva:

Gelijktijdige toediening met 5 mg linagliptine leidde niet tot wijziging van de steady-state farmacokinetiek van levonorgestrel of ethinylestradiol.

#### Metformine

##### Combinaties die bijzondere voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereisen

Glucocorticoiden (systemische en lokale behandeling), bèta-2-agonisten en diuretica hebben een intrinsieke bloedglucoseverhogende werking. De patiënt moet hierover worden geïnformeerd en de bloedglucosespiegel moet vaker gecontroleerd worden, vooral in het begin van de behandeling met deze geneesmiddelen. Zo nodig moet de dosis van de bloedglucoseverlagende medicatie worden aangepast tijdens behandeling met de andere geneesmiddelen en bij het staken van die behandeling.

Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie negatief beïnvloeden, wat het risico op lactaatacidose kan verhogen, bijv. NSAIDs, inclusief selectieve cyclo-oxygenase (COX)-II remmers, ACE-remmers, angiotensine-II-receptorantagonisten en diuretica, met name lisdiuretica. Wanneer dergelijke middelen gestart worden in combinatie met metformine, is zorgvuldige monitoring van de nierfunctie noodzakelijk.

##### Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen

###### *Alcohol*

Alcoholintoxicatie is geassocieerd met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

###### *Joodhoudende contrastmiddelen*

Metformine moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, vooropgesteld dat de nierfunctie opnieuw is beoordeeld en stabiel is bevonden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

## **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).

Een beperkte hoeveelheid gegevens duidt erop dat het gebruik van metformine bij zwangere vrouwen niet gepaard gaat met een verhoogd risico op aangeboren misvormingen. De resultaten van dieronderzoek met metformine duiden niet op schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Niet-klinische voortplantingsonderzoeken wijzen niet uit dat de gelijktijdige toediening van linagliptine en metformine een additief teratogeen effect heeft.



Jentaducto mag niet tijdens zwangerschap worden gebruikt. Als de patiënt van plan is om zwanger te worden of als zwangerschap optreedt, dient de behandeling met Jentaducto te worden stopgezet en dient zo spoedig mogelijk te worden overgestapt op insulinebehandeling om het risico op foetale misvormingen in verband met abnormale bloedglucosespiegels te verlagen.

#### Borstvoeding

Uit dierstudies is gebleken dat zowel metformine als linagliptine bij zogende ratten in de melk worden uitgescheiden. Metformine wordt in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Het is niet bekend of linagliptine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Jentaducto moet worden gestaakt dan wel niet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Het effect van Jentaducto op de vruchtbaarheid bij de mens is niet onderzocht. Er zijn geen negatieve effecten van linagliptine op de vruchtbaarheid waargenomen bij mannelijke of vrouwelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

Jentaducto heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten dienen echter te worden gewezen op het risico van hypoglykemie wanneer Jentaducto wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetische geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze hypoglykemie veroorzaken (bijv. sulfonylureumderivaten).

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van tweemaal daags 2,5 mg linagliptine (of het bio-equivalent: eenmaal daags 5 mg) in combinatie met metformine is onderzocht bij meer dan 6800 patiënten met diabetes mellitus type 2. Bij placebo-gecontroleerde onderzoeken werden meer dan 1800 patiënten behandeld met de therapeutische dosis van tweemaal daags 2,5 mg linagliptine (of het bio-equivalent: eenmaal daags 5 mg linagliptine) in combinatie met metformine gedurende  $\geq 12/24$  weken.

In de gepoolde analyse van de zeven placebo-gecontroleerde onderzoeken was de algehele incidentie van bijwerkingen bij patiënten die werden behandeld met placebo en metformine vergelijkbaar met wat werd waargenomen bij linagliptine 2,5 mg en metformine (54,3 en 49,0%). De stopzetting van de therapie vanwege bijwerkingen was vergelijkbaar bij patiënten die placebo en metformine kregen en bij patiënten die werden behandeld met linagliptine en metformine (3,8% en 2,9%).

De meest frequent gemelde bijwerking voor linagliptine plus metformine was diarree (1,6%), met een vergelijkbare incidentie bij metformine plus placebo (2,4%).

Er kan hypoglykemie optreden wanneer Jentaducto samen wordt toegediend met een sulfonylureumderivaat ( $\geq 1$  geval per 10 patiënten).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Hieronder zijn de bijwerkingen die zijn gemeld in alle klinische onderzoeken met linagliptine + metformine alleen of als aanvulling op andere antidiabetische achtergrondbehandelingen op basis van systeem/orgaanklasse weergegeven.

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

Tabel 2: Gemelde bijwerkingen bij patiënten die linagliptine+metformine alleen of als aanvulling op andere antidiabetische therapieën kregen (frequenties bepaald aan de hand van gepoolde analyse van placebo-gecontroleerde onderzoeken) in klinisch onderzoek en op basis van post-marketingervaring

<b>Systeem/orgaanklasse</b> Bijwerking	<b>Bijwerkingen per behandelings-regime linagliptine plus metformine</b>	<b>Bijwerkingen per behandelings-regime linagliptine plus metformine plus sulfonylureum derivaat</b>	<b>Bijwerkingen per behandelings-regime linagliptine plus metformine plus insuline***</b>	<b>Bijwerkingen per behandelings-regime linagliptine plus metformine plus empagliflozine</b>
<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>				
Nasofaryngitis	Soms	Niet bekend	Soms	Niet bekend
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>				
Overgevoeligheid (bijv. bronchiale hyperreactiviteit)	Soms	Soms	Soms	Niet bekend
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b>				
Hoesten	Soms	Niet bekend	Soms	Niet bekend
<b>Maagdarmsstelsel-aandoeningen</b>				
Verminderde eetlust	Soms	Niet bekend	Niet bekend	Niet bekend
Diarree	Vaak	Soms	Soms	Niet bekend
Misselijkheid	Soms	Soms	Vaak	Niet bekend
Pancreatitis	Niet bekend	Niet bekend	Soms	Niet bekend
Braken	Soms	Soms	Niet bekend	Soms
Obstipatie			Soms	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>				
Leverfunctiestoornissen			Soms	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>				
Hypoglykemie		Zeer vaak		
<b>Huid- en onderhuid-aandoeningen</b>				
Angio-oedeem*	Zelden			
Urticaria*	Zelden			
Huiduitslag*	Soms			
Pruritus	Soms	Soms	Soms	Niet bekend
Bulleus pemfigoid*	Niet bekend			
<b>Onderzoeken</b>				
Toename in bloedamylase	Soms	Soms	Niet bekend	Soms

Verhoogd lipase**	Vaak
-------------------	------

\* op basis van post-marketingervaring, waaronder linagliptine + metformine-placebo-gecontroleerde studies met als achtergrond: sulfonylureumderivaat, insuline +/- orale antidiabetica en empagliflozine

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

\*\*\* Frequentie is berekend vanuit een gepoolde dataset van 549 patiënten

#### *Aanvullende informatie over afzonderlijke bestanddelen*

Bijwerkingen die eerder bij één van de afzonderlijke werkzame bestanddelen zijn gemeld, kunnen potentiële bijwerkingen zijn bij Jentaduetto, ook als deze niet zijn waargenomen in klinische onderzoeken met dit geneesmiddel.

#### Metformine:

De bekende bijwerkingen van metformine die niet zijn gemeld bij patiënten die Jentaduetto kregen, zijn aangegeven in tabel 3.

Tabel 3: Gemelde bijwerkingen bij patiënten die metformine\* als monotherapie kregen en die niet werden waargenomen bij patiënten die Jentaduetto kregen

<b>Systeem/orgaanklasse Bijwerking</b>	<b>Bijwerkingen per behandelingsregime metformine als monotherapie</b>
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Lactatacidose	Zeer zelden
Vitamine-B12-deficiëntie	Zeer zelden
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Smaakstoornissen	Vaak
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	
Buikpijn	Zeer vaak
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Hepatitis	Zeer zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Huidreacties zoals erytheem, urticaria	Zeer zelden

\* Zie voor aanvullende informatie de samenvatting van de productkenmerken voor metformine

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

##### *Hypoglykemie*

In een onderzoek werd linagliptine gegeven als aanvullende therapie bij metformine plus sulfonylureumderivaat. Wanneer linagliptine en metformine toegediend werden in combinatie met een sulfonylureumderivaat, was hypoglykemie de meest gemelde bijwerking (linagliptine plus metformine plus sulfonylureumderivaat 23,9% en 16,0% in placebo plus metformine plus sulfonylureumderivaat).

Wanneer linagliptine en metformine toegediend werden in combinatie met insuline, was hypoglykemie de meest gemelde bijwerking, maar trad op in vergelijkbare frequentie wanneer placebo en metformine werden gecombineerd met insuline (linagliptine plus metformine plus insuline 29,5% en 30,9% in de placebo plus metformine plus insuline groep) met een lage frequentie van ernstige episodes (1,5% en 0,9%).

### Andere bijwerkingen

Maagdarmstelselaandoeningen zoals misselijkheid, braken, diarree en verminderde eetlust (tabel 2) en buikpijn (tabel 3) komen het vaakst voor tijdens instelling van de therapie met Jentaducto of metforminehydrochloride en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Ter voorkoming hiervan wordt aanbevolen om Jentaducto in 2 dagdoses tijdens of na de maaltijd in te nemen. Ook een langzame verhoging van de dosis kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren. Langetermijnbehandeling met metformine is in verband gebracht met een afname van de vitamine-B12-absorptie (tabel 3), wat in zeer zeldzame gevallen kan resulteren in klinisch significante vitamine-B12-deficiëntie (bijv. megaloblastische anemie).

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## **4.9 Overdosering**

### Linagliptine

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen werden enkelvoudige doses van maximaal 600 mg linagliptine (gelijk aan 120 keer de aanbevolen dosis) niet geassocieerd met een dosisafhankelijke toename in bijwerkingen. Er is geen ervaring met doses boven 600 mg bij de mens.

### Metformine

Er is geen hypoglykemie waargenomen bij doses metforminehydrochloride tot 85 g, hoewel onder dergelijke omstandigheden lactaatacidose is voorgekomen. Een hoge overdosis metforminehydrochloride of bijkomende risico's kunnen leiden tot lactaatacidose. Lactaatacidose is een medisch spoedgeval dat in het ziekenhuis behandeld moet worden. De meest effectieve methode om lactaat en metforminehydrochloride te verwijderen is hemodialyse.

### Behandeling

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, combinaties van orale bloedglucoseverlagende middelen, ATC-code: A10BD11

Jentaducto combineert twee bloedglucoseverlagende geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen om de bloedglucoseregulering van patiënten met diabetes type 2 te verbeteren: linagliptine, een dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4)-remmer en metforminehydrochloride, een middel uit de biguanideklasse.

## Linagliptine

### Werkingsmechanisme

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

## Metformine

### Werkingsmechanisme

Metforminehydrochloride, een biguanide met bloedglucoseverlagend effect, verlaagt zowel de basale als de postprandiale plasmaglucosepiegel. Het heeft geen stimulerend effect op de insulineafschrijving en veroorzaakt dus geen hypoglykemie.

Metforminehydrochloride heeft drie werkingsmechanismen:

- (1) vermindering van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse,
- (2) in de spieren een verhoging van de insulinegevoeligheid, waardoor de perifere glucoseopname en het glucoseverbruik toenemen,
- (3) en vertraging van de glucoseabsorptie in de darmen.

Metforminehydrochloride stimuleert de intracellulaire glycogeensynthese door inwerking op glycogeensynthase.

Metforminehydrochloride verhoogt de transportcapaciteit van alle typen membraanglucosetransporters (GLUT's) die tot op heden bekend zijn.

Bij de mens heeft metforminehydrochloride gunstige effecten op het vetmetabolisme, onafhankelijk van de bloedglucoseverlagende werking. Dit is aangetoond bij therapeutische doses in gecontroleerde, middellange- en langetermijn klinische studies: metforminehydrochloride verlaagt de totale cholesterol-, de LDL-cholesterol- en de triglyceridenspiegel.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### Linagliptine als aanvulling op metforminetherapie

De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine in combinatie met metformine bij patiënten met onvoldoende bloedglucoseregulering via metformine als monotherapie werden geëvalueerd in een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek met een duur van 24 weken. Toevoeging van linagliptine aan metformine bood significante verbeteringen in HbA1c (verandering van -0,64% in vergelijking met placebo), ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c van 8%. Linagliptine zorgde ook voor significante verbeteringen in de nuchtere plasmaglucose (FPG) met -21,1 mg/dl en de postprandiale glucose (PPG) na 2 uur met -67,1 mg/dl in vergelijking met placebo, alsmede voor een groter aandeel van de patiënten dat een streef-HbA1c bereikte van < 7,0% (28,3% met linagliptine *versus* 11,4% met placebo). De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij behandeling met linagliptine vergelijkbaar met placebo. Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen.

In een 24 weken durend, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek naar initiële behandeling gaf tweemaal daags 2,5 mg linagliptine in combinatie met metformine (tweemaal daags 500 mg of

1000 mg) significant meer verbetering van de bloedglucoseparameters dan beide middelen als monotherapie, zoals samengevat in tabel 4 (gemiddelde baseline HbA1c 8,65%).

Tabel 4: Bloedglucoseparameters bij afsluitend bezoek (in onderzoek van 24 weken) voor linagliptine en metformine, alleen en in combinatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die niet optimaal zijn gereguleerd via dieet en lichaamsbeweging

	Placebo	Linagliptine 5 mg eenmaal daags <sup>1</sup>	Metformine HCl 500 mg tweemaal daags	Linagliptine 2,5 mg tweemaal daags <sup>1</sup> + metformine HCl 500 mg tweemaal daags	Metformine HCl 1000 mg tweemaal daags	Linagliptine 2,5 mg tweemaal daags <sup>1</sup> + metformine HCl 1000 mg tweemaal daags
<b>HbA1c (%)</b>						
Aantal patiënten	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Baseline (gemiddeld)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Verandering ten opzichte van baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Verskil met placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95% BI)	--	-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)
Patiënten (n, %) die HbA1c < 7% bereiken	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patiënten (%) die rescuebehandeling kregen	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>FPG (mg/dl)</b>						
Aantal patiënten	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Baseline (gemiddeld)	203	195	191	199	191	196
Verandering ten opzichte van baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Verskil met placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95% BI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

<sup>1</sup> Totale dagdosis van linagliptine komt overeen met 5 mg

De gemiddelde HbA1c-afnames t.o.v. baseline waren doorgaans groter bij patiënten met hogere baseline HbA1c-waarden. De effecten op plasmalipiden waren doorgaans neutraal. De afname van het lichaamsgewicht bij de combinatie linagliptine en metformine was vergelijkbaar met die waargenomen bij metformine alleen of placebo; met linagliptine alleen werd geen verandering in gewicht ten opzichte van baseline waargenomen. De incidentie van hypoglykemie was vergelijkbaar bij de verschillende behandelingsgroepen (placebo 1,4%, linagliptine 5 mg 0%, metformine 2,1%, en linagliptine 2,5 mg plus metformine tweemaal daags 1,4%).

De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine 2,5 mg tweemaal daags *versus* 5 mg eenmaal daags in combinatie met metformine bij patiënten met onvoldoende bloedglucoseregulering via metformine als monotherapie werden geëvalueerd in een dubbelblind placebo-gecontroleerd onderzoek met een duur van 12 weken. Linagliptine 5 mg eenmaal daags en 2,5 mg tweemaal daags leverden vergelijkbare (BI: -0,07; 0,19) significante HbA1c-afnames op van -0,80% (t.o.v. baseline 7,98%), en -0,74% (t.o.v. baseline 7,96%) in vergelijking met placebo. De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij

behandeling met linagliptine vergelijkbaar met placebo. Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen.

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

Bij patiënten voor wie de behandeling met een combinatie met metformine en een sulfonylureumderivaat niet toereikend was, is er een placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken uitgevoerd voor de beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van 5 mg linagliptine tegenover placebo. Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA1c (verandering van -0,62% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c van 8,14%. Linagliptine liet ook significante verbeteringen zien bij patiënten die een streef-HbA1c bereikten van < 7,0% (31,2% met linagliptine versus 9,2% met placebo). Hetzelfde gold voor de nuchtere plasmagluucose (FPG) met een afname van -12,7 mg/dl in vergelijking met placebo. Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen.

#### Linagliptine als aanvulling op een combinatie van metformine en empagliflozinertherapie

Bij patiënten die onvoldoende gecontroleerd worden met metformine en empagliflozine (10 mg (n=247) of 25 mg (n=217)) leverde een 24 weken durende aanvullende behandeling met linagliptine 5 mg een aangepaste gemiddelde HbA1c-afname vanaf baseline op van respectievelijk -0,53% (significant verschil met placebo als aanvulling -0,32% (95% BI -0,52; -0,13)) en -0,58% (significant verschil met placebo als aanvulling -0,47% (95% BI -0,66; -0,28)). Een statistisch significant groter deel van de patiënten met een baseline HbA1c  $\geq 7,0\%$  en behandeling met linagliptine 5 mg bereikte een doel HbA1c van <7% vergeleken met placebo.

#### Linagliptine in combinatie met metformine en insuline

Er is een placebogecontroleerd onderzoek van 24 weken uitgevoerd ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van linagliptine (5 mg eenmaal daags) als aanvulling op insuline met of zonder metformine. Tijdens dit onderzoek nam 83% van de patiënten metformine in combinatie met insuline. Linagliptine in combinatie met metformine plus insuline bood significante verbeteringen in HbA1c in deze subgroep met een aangepaste gemiddelde verandering van -0,68% (BI: -0,78; -0,57) ten opzichte van baseline (gemiddelde baseline HbA1c 8,28%) in vergelijking met placebo in combinatie met metformine plus insuline. Er was in beide groepen geen verandering van betekenis in het lichaamsgewicht ten opzichte van baseline.

#### Linagliptine 24-maanden gegevens, als aanvullingstherapie op metformine in vergelijking met glimepiride

In een onderzoek, waarin de werkzaamheid en veiligheid van aanvulling met 5 mg linagliptine of glimepiride (gemiddelde dosis 3 mg) werd vergeleken bij patiënten met inadequate bloedglucoseregulatie met metformine als monotherapie, was de gemiddelde afname in HbA1c -0,16% met linagliptine (gemiddelde baseline HbA1c 7,69%) en -0,36% met glimepiride (gemiddelde baseline HbA1c 7,69%), met een gemiddeld behandelverschil van 0,20% (97,5% BI: 0,09; 0,299). De incidentie van hypoglykemie was in de linagliptinegroep (7,5%) significant lager dan in de glimepiridegroep (36,1%). De patiënten die met linagliptine werden behandeld, hadden een significante gemiddelde verlaging van het lichaamsgewicht ten opzichte van baseline tegen een significante gewichtstoename bij patiënten die glimepiride kregen (-1,39 vs. +1,29 kg).

#### Linagliptine als aanvullende behandeling bij ouderen (leeftijd $\geq 70$ jaar) met diabetes type 2

De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine bij ouderen (leeftijd  $\geq 70$  jaar) met diabetes type 2 werden geëvalueerd in een dubbelblind onderzoek met een duur van 24 weken. Patiënten kregen metformine en/of een sulfonylureumderivaat en/of insuline als achtergrondtherapie. De doseringen van achtergrondbehandeling met antidiabetische geneesmiddelen werden tijdens de eerste 12 weken stabiel gehouden; daarna werden aanpassingen toegestaan. Linagliptine bood significante verbeteringen in HbA1c (verandering van -0,64% in vergelijking met placebo na 24 weken), ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA1c van 7,8%. Linagliptine liet ook significante verbeteringen zien in de nuchtere plasmagluucose (FPG) in vergelijking met placebo. Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen.

In een gepoolde analyse bij oudere patiënten (leeftijd  $\geq$  70 jaar) met diabetes type 2 (n=183) die zowel metformine als basale insuline als achtergrondtherapie innamen, bood linagliptine in combinatie met metformine plus insuline significante verbeteringen in HbA1c-parameters met een aangepaste gemiddelde verandering van -0,81% (BI: -1,01; -0,61) ten opzichte van baseline (gemiddelde baseline HbA1c 8,13%) in vergelijking met placebo in combinatie met metformine plus insuline.

### Cardiovasculair risico

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

### Metformine

In een prospectief, gerandomiseerd onderzoek (UKPDS) werd het gunstige effect van intensieve bloedglucoseregulering bij patiënten met diabetes type 2 op de lange termijn bewezen. Uit analyse van de resultaten voor patiënten met overgewicht die na onvoldoende resultaten van alleen dieet met metformine behandeld werden, bleek:

- een significante vermindering van het absolute risico van alle diabetesgerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen per 1000 patiëntjaren) in vergelijking met dieet alleen (43,3 voorvallen per 1000 patiëntjaren),  $p=0,0023$  en in vergelijking met de gecombineerde groepen met monotherapie met insuline of een sulfonyleureumderivaat (40,1 voorvallen per 1000 patiëntjaren),  $p=0,0034$ ,
- een significantie vermindering van het absolute risico van alle diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen per 1000 patiëntjaren, dieet alleen 12,7 voorvallen per 1000 patiëntjaren ( $p=0,017$ ),
- een significantie vermindering van het absolute risico van alle mortaliteit: metformine: 13,5 voorvallen per 1000 patiëntjaren in vergelijking met dieet alleen: 20,6 voorvallen per 1000 patiëntjaren ( $p=0,011$ ) en in vergelijking met de gecombineerde groepen met monotherapie met een sulfonyleureumderivaat of insuline: 18,9 voorvallen per 1000 patiëntjaren ( $p=0,021$ ),
- een significantie vermindering van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen per 1000 patiëntjaren, dieet alleen 18 voorvallen per 1000 patiëntjaren ( $p=0,01$ ).

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Jentaducto in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Bio-equivalentiestudies bij gezonde proefpersonen hebben aangetoond dat de Jentaducto-combinatietabletten (linagliptine/metforminehydrochloride) bio-equivalent zijn aan combinatiebehandeling met linagliptine en metforminehydrochloride als aparte tabletten.

Toediening van Jentaducto 2,5/1000 mg met voedsel resulteerde niet in een verandering in de totale blootstelling aan linagliptine. Bij metformine werd geen verandering in de AUC waargenomen, hoewel de gemiddelde maximale serumconcentratie van metformine met 18% afnam wanneer dit met voedsel werd toegediend. Bij metformine werd bij gelijktijdige voedselinname een verlenging van de



tijd tot maximale serumconcentraties met 2 uur waargenomen. Deze veranderingen zijn waarschijnlijk niet klinisch betekenisvol.

Hieronder worden de farmacokinetische eigenschappen van de individuele werkzame stoffen van Jentadueto beschreven.

### Linagliptine

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 de actieve stof. De effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van linagliptine, bepaald aan de hand van orale toediening van meervoudige doses van 5 mg linagliptine, is ongeveer 12 uur. Na eenmaal daagse toediening van 5 mg linagliptine worden bij de derde dosis steady-state plasmaconcentraties bereikt. Plasma-AUC van linagliptine nam ongeveer 33% toe na doses van 5 mg bij steady-state vergeleken met de eerste dosis. De intrasubject- en intersubject-variatiëcoëfficiënten voor de AUC van linagliptine waren klein (respectievelijk 12,6% en 28,5%). Als gevolg van de concentratie-afhankelijke binding van linagliptine aan DPP-4 is de farmacokinetiek van linagliptine, gebaseerd op de totale blootstelling niet lineair; de totale plasma-AUC van linagliptine nam juist op een minder dan dosisproportionele wijze toe, terwijl de ongebonden AUC ruwweg in een dosisproportionele wijze toeneemt. De farmacokinetiek van linagliptine was bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetes type 2 over het algemeen vergelijkbaar.

### Absorptie

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

### Distributie

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

### Biotransformatie

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

### 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.

### *Nierinsufficiëntie*

Onder steady-state omstandigheden was de blootstelling aan linagliptine bij patiënten met milde nierinsufficiëntie vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen. Bij gematigde nierinsufficiëntie werd een matige toename in de blootstelling gezien die ongeveer 1,7 maal hoger was vergeleken met de controlegroep. Blootstelling bij patiënten met T2DM en ernstig verminderde nierfunctie was ongeveer 1,4-voudig verhoogd vergeleken met patiënten met T2DM en een normale nierfunctie. Steady-state voorspellingen voor de AUC van linagliptine bij patiënten met ESRD duiden op een vergelijkbare blootstelling met die van patiënten met gematigde of ernstige nierinsufficiëntie. Daarnaast wordt niet verwacht dat linagliptine in een therapeutisch significante mate wordt uitgescheiden door hemodialyse of peritoneale dialyse. Er wordt geen dosisaanpassing van linagliptine aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie; daarom kan het gebruik van linagliptine als tablet met één middel bij dezelfde totale dagdosis van 5 mg worden voortgezet als Jentaduo vanwege aanwijzingen voor nierinsufficiëntie wordt stopgezet.

### *Leverinsufficiëntie*

Bij 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, overeenkomstige controlegroepen na toediening van meervoudige doses van 5 mg linagliptine.

### *Body Mass Index (BMI)*

Uit analyse van fase I- en fase II-gegevens van een populatiefarmacokinetisch onderzoek blijkt dat de BMI geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van linagliptine heeft. De klinische onderzoeken voorafgaand aan het op de markt brengen zijn uitgevoerd tot een BMI gelijk aan  $40 \text{ kg/m}^2$ .

### *Geslacht*

Volgens fase I- en fase II-gegevens uit een populatiefarmacokinetisch onderzoek had geslacht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van linagliptine.

### *Ouderen*

Leeftijd had volgens analyse van fase I- en fase II-gegevens uit een populatiefarmacokinetisch onderzoek geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van linagliptine. Ouderen (65 tot 80, oudste patiënt 78 jaar) hadden vergelijkbare plasmaconcentraties linagliptine vergeleken met jongere proefpersonen. De dalconcentraties van linagliptine werden ook gemeten bij ouderen (leeftijd  $\geq 70$  jaar) met diabetes type 2 tijdens een fase III-onderzoek met een duur van 24 weken. De gemeten linagliptineconcentraties in dit onderzoek vielen binnen het bereik van de concentraties die eerder waargenomen waren bij jongere patiënten met diabetes type 2.

### *Pediatrische patiënten*

Er zijn nog geen onderzoeken uitgevoerd waarin de farmacokinetiek van linagliptine in pediatrische patiënten is vastgesteld.

### *Etniciteit*

Etniciteit was niet van duidelijke invloed op de plasmaconcentratie van linagliptine op basis van een samengestelde analyse van beschikbare farmacokinetische gegevens, waaronder patiënten van blanke, Latijns-Amerikaanse, Afrikaanse en Aziatische afkomst. In gerichte fase I-onderzoeken bleken bovendien de farmacokinetische eigenschappen van linagliptine vergelijkbaar onder gezonde proefpersonen van Japanse, Chinese en blanke afkomst en patiënten met diabetes type 2 van Afrikaans-Amerikaanse afkomst.

## Metformine

### Absorptie

Na een orale dosis metformine wordt de  $T_{\max}$  in 2,5 uur bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid van een metforminehydrochloridetabiet van 500 mg of 850 mg is circa 50-60% bij gezonde proefpersonen. Na een orale dosis is de niet-geresorbeerde fractie in de feces 20-30%.

Na orale toediening is de absorptie van metforminehydrochloride verzadigbaar en incompleet. Er wordt aangenomen dat de farmacokinetiek van de absorptie van metforminehydrochloride niet-lineair is.

Bij de aanbevolen doses en doseringsschema's van metforminehydrochloride worden de steady-state plasmaconcentraties binnen 24 tot 48 uur bereikt en zijn deze doorgaans lager dan 1 microgram/ml. In gecontroleerde klinische onderzoeken kwam de maximale plasmaconcentratie van metforminehydrochloride ( $C_{max}$ ) niet boven 5 microgram/ml, zelfs niet bij de maximale dosering.

De aanwezigheid van voedsel vermindert de absorptie van metforminehydrochloride en vertraagt deze enigszins. Na toediening van een dosis van 850 mg was de piekplasmaconcentratie 40% lager, de AUC 25% lager en de tijd tot aan de piekplasmaconcentratie 35 minuten langer. De klinische relevantie van deze afnames is niet bekend.

#### Distributie

De binding aan plasma-eiwitten is verwaarloosbaar klein. Metforminehydrochloride wordt opgenomen in de erythrocyten. De bloedpiek is lager dan de plasmapijk en wordt ongeveer op hetzelfde moment bereikt. De rode bloedcellen lijken een secundair distributiecompartiment te vormen. Het gemiddelde distributievolume ( $V_d$ ) varieerde tussen 63-276 l.

#### Biotransformatie

Metforminehydrochloride wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. Er zijn bij de mens geen metabolieten gevonden.

#### Eliminatie

De renale klaring van metforminehydrochloride is  $> 400$  ml/min, waaruit blijkt dat metforminehydrochloride wordt geëlimineerd door glomerulaire filtratie en tubulaire secretie. Na een orale dosis is de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd circa 6,5 uur.

Wanneer de nierfunctie beperkt is, neemt de renale klaring proportioneel met die van creatinine af, waardoor de eliminatiehalfwaardetijd wordt verlengd, wat leidt tot verhoogde concentraties metforminehydrochloride in het plasma.

#### *Pediatrische patiënten*

Onderzoek met eenmalige dosis: na eenmalige dosis metforminehydrochloride 500 mg was het farmacokinetische profiel van pediatriese patiënten vergelijkbaar met dat van gezonde volwassenen.

Onderzoek met meerdere doses: de gegevens zijn beperkt tot één onderzoek. Na herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags gedurende 7 dagen bij pediatriese patiënten waren de piekplasmaconcentratie ( $C_{max}$ ) en systemische blootstelling (AUC<sub>0-t</sub>) afgenomen met respectievelijk circa 33% en 40% in vergelijking met diabetische volwassenen die herhaalde doses van 500 mg tweemaal daags kregen gedurende 14 dagen. Omdat de dosis individueel wordt getitreerd op basis van de bloedglucoseregulering, is de klinische relevantie hiervan beperkt.

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

#### Linagliptine plus metformine

Bij ratten werden gedurende maximaal 13 weken algemene toxiciteitsstudies uitgevoerd met gelijktijdige toediening van linagliptine en metformine. De enige waargenomen interactie tussen linagliptine en metformine was een vermindering van de toename in lichaamsgewicht. Er werd geen andere additieve toxiciteit als gevolg van de combinatie van linagliptine en metformine waargenomen bij AUC-blootstellingsniveaus tot respectievelijk 2 en 23 maal de blootstelling bij mensen.

Een onderzoek naar de embryofetale ontwikkeling bij zwangere ratten duidde niet op een teratogeen effect als gevolg van de gelijktijdige toediening van linagliptine en metformine bij AUC-blootstellingsniveaus tot respectievelijk 4 en 30 maal de blootstelling bij mensen.

### Linagliptine

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

Bij ratten werden effecten op voortplantingsorganen, schildklier en de lymfoïde organen gezien bij meer dan 1500 keer de blootstelling bij de mens. Er werden sterke pseudo-allergische reacties gezien bij honden bij middelgrote doses, die secundair leidden tot cardiovasculaire veranderingen, die als hond-specifiek werden beschouwd. Lever, nieren, maag, voortplantingsorganen, thymus, milt en lymfeklieren waren doelorganen van toxiciteit in cynomolgusapen bij meer dan 450 keer de blootstelling bij de mens. Bij meer dan 100 keer de blootstelling bij de mens was maagirritatie de belangrijkste bevinding in deze apen.

Linagliptine en zijn belangrijkste metaboliet vertoonden geen genotoxisch potentieel.

Uit orale 2-jaarscarcinogeniciteitsonderzoeken bij ratten en muizen bleken geen aanwijzingen van carcinogeniciteit bij ratten of mannelijke muizen. Een significant hogere incidentie van maligne lymfomen uitsluitend bij vrouwtjesmuizen bij de hoogste doses (> 200 keer de blootstelling bij de mens) wordt niet als relevant voor mensen beschouwd (verklaring: niet behandelingsgerelateerd maar het gevolg van sterk variabele achtergrondincidentie). Op basis van deze onderzoeken bestaat er geen bezorgdheid om carcinogeniciteit bij de mens.

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

### Metformine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogene potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Arginine

Copovidon

Magnesiumstearaat

Maïszetmeel

Colloïdaal watervrij silica

#### Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

#### Filmomhulling

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Talk

Geel ijzeroxide (E172)

Rood ijzeroxide (E172)

Propyleenglycol

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

Filmomhulling

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Talk

Rood ijzeroxide (E172)

Propyleenglycol

## **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 wat betreft de temperatuur.

Blisterverpakking

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Fles

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

- Verpakkingsgrootten van 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 en 120 x 1 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 120 (2 verpakkingen van 60 x 1), 180 (2 verpakkingen van 90 x 1) en 200 (2 verpakkingen van 100 x 1) filmomhulde tabletten in een aluminium afsluitfolie en een vormfolie op basis van PVC/polychloortrifluorethyleen/PVC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.
- High-Density Polyethyleen (HDPE)-fles met plastic schroefdop en afsluitfolie (aluminium-polyesterfolielaminaat) en silicagel als droogmiddel. Verpakkingsgrootten van 14, 60 en 180 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

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

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

### Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten

EU/1/12/780/001 (10 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/002 (14 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/003 (28 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/004 (30 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/005 (56 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/006 (60 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/007 (84 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/008 (90 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/009 (98 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/010 (100 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/011 (120 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/012 (14 filmomhulde tabletten, fles)  
EU/1/12/780/013 (60 filmomhulde tabletten, fles)  
EU/1/12/780/014 (180 filmomhulde tabletten, fles)  
EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten)

### Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmomhulde tabletten

EU/1/12/780/015 (10 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/016 (14 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/017 (28 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/018 (30 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/019 (56 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/020 (60 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/021 (84 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/022 (90 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/023 (98 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/024 (100 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/025 (120 x 1 filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/026 (14 filmomhulde tabletten, fles)  
EU/1/12/780/027 (60 filmomhulde tabletten, fles)  
EU/1/12/780/028 (180 filmomhulde tabletten, fles)  
EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) filmomhulde tabletten)  
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) filmomhulde tabletten)

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juli 2012

Datum van laatste verlenging:

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

23 maart 2017

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