1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Jentadueto® 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Jentadueto® 2,5 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 2,5 mg linagliptine en 850 mg metforminehydrochloride.

Jentadueto 2,5 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten
Elke tablet bevat 2,5 mg linagliptine en 1.000 mg metforminehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Ovale, biconvexe, lichtoranje, filmomhulde tablet van 19,2 mm × 9,4 mm met de inscriptie ‘D2/850’ aan de ene zijde en het bedrijfslogo aan de andere.

Jentadueto 2,5 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten
Ovale, biconvexe, lichtroze, filmomhulde tablet van 21,1 mm × 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

Jentadueto is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging om de glykemische controle te verbeteren:

- bij patiënten die onvoldoende 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 onvoldoende 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 ≥ 90 ml/min)
De dosering van bloedglucoseverlagende therapie met Jentadueto moet individueel worden ingesteld op basis van het huidige medicatieschema van de patiënt, de werkzaamheid en de verdraagbaarheid, waarbij de aanbevolen maximale dagelijkse dosis van 5 mg linagliptine plus 2.000 mg metforminehydrochloride niet mag worden overschreden.

Patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met de maximaal verdraagbare dosis van metformine als monotherapie
Voor patiënten die onvoldoende gereguleerd zijn met metformine alleen, is de gebruikelijke aanvangsdosering van Jentadueto tweemaal daags 2,5 mg linagliptine (5 mg totale dagelijkse dosis) plus 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 onvoldoende gereguleerd zijn met 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 dagelijkse dosis 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 onvoldoende gereguleerd zijn met 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 dagelijkse dosis 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 verkrijgbaar in sterktes van 2,5 mg linagliptine plus 850 mg metforminehydrochloride en 2,5 mg linagliptine plus 1.000 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 rubrieken 4.3 en 4.4).

Nierinsufficiëntie
Vóór aanvang van de behandeling met metforminebevattende middelen dient een GFR te worden bepaald, en ten minste jaarlijks daarna. Bij patiënten met een verhoogd risico op verdere progressie van nierinsufficiëntie en bij ouderen dient de nierfunctie vaker te worden bepaald, bijv. 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 een GFR < 60 ml/min.
Als er geen geschikte sterkte van Jentadueto verkrijgbaar is, dienen de individuele bestanddelen gebruikt te worden in plaats van de vaste dosiscombinatie.

Tabel 1: Dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie

GFR ml/min	Metformine	Linagliptine
60-89	Maximale dagelijkse dosis is 3.000 mg. Dosisreductie kan worden overwogen in relatie tot afnemende nierfunctie.	Geen dosisaanpassing
45-59	Maximale dagelijkse dosis is 2.000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Geen dosisaanpassing
30-44	Maximale dagelijkse dosis is 1.000 mg. De startdosis is niet meer dan de helft van de maximale dosis.	Geen dosisaanpassing
< 30	Metformine is gecontra-indiceerd	Geen dosisaanpassing

Leverinsufficiëntie
Vanwege de werkzame stof metformine wordt Jentadueto niet aanbevolen bij patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3 en 5.2). Het ontbreekt aan klinische ervaring met Jentadueto bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten
In een klinisch onderzoek werd de werkzaamheid bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar niet vastgesteld (zie rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2). Daarom wordt behandeling van kinderen en adolescenten met linagliptine niet aanbevolen. Linagliptine is niet onderzocht bij pediatrische patiënten jonger dan 10 jaar.

Wijze van toediening
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.
- Aandoening die weefselhypoxie kan veroorzaken (met name acute aandoening, of verslechtering van chronische aandoening), 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
Jentadueto mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes type 1.

Hypoglykemie
Wanneer linagliptine werd toegevoegd aan 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 Jentadueto 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 plus 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.

Lactaatacidose
Lactaatacidose, 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 lactaatacidose.

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 NSAID's) dienen met voorzichtigheid gestart te worden bij patiënten die met metformine behandeld worden. Andere risicofactoren voor lactaatacidose zijn overmatig alcoholgebruik, leverinsufficiëntie, slecht gereguleerde diabetes, ketose, langdurig vasten en aandoeningen die geassocieerd worden met hypoxie, evenals gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die tot lactaatacidose kunnen leiden (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Patiënten en/of verzorgers dienen geïnformeerd te worden over het risico op lactaatacidose. Lactaatacidose wordt gekenmerkt door acidotische dyspneu, buikpijn, spierkrampen, asthenie en hypothermie gevolgd door coma. Bij vermoedelijke 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.

Patiënten met een bekende of vermoede mitochondriale ziekte
Bij patiënten van wie bekend is dat ze een mitochondriale ziekte hebben, zoals het MELAS-syndroom (mitochondriale encefalopathie met lactaatacidose en beroerteachtige episodes) en van moederszijde geërfde diabetes en doofheid (*maternal inherited diabetes and deafness*, MIDD), wordt metformine niet aanbevolen vanwege het risico op exacerbatie van lactaatacidose en neurologische complicaties die kunnen leiden tot verergering van de ziekte.

Bij tekenen en symptomen die het MELAS-syndroom of MIDD doen vermoeden na inname van metformine, moet de behandeling met metformine onmiddellijk worden gestaakt en moet onmiddellijk een diagnostische evaluatie plaatsvinden.

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

Nierfunctie
De GFR dient te worden bepaald vóór aanvang van de behandeling en regelmatig daarna; zie rubriek 4.2. Metformine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een GFR < 30 ml/min en dient tijdelijk gestaakt te worden bij omstandigheden die de nierfunctie veranderen; zie rubriek 4.3.

Hartfunctie
Patiënten met hartfalen hebben een groter risico op hypoxie en nierinsufficiëntie. Bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen, mag Jentadueto worden gebruikt met regelmatige controle van de hart- en nierfunctie. Voor patiënten met acuut en instabiel hartfalen, is Jentadueto 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 en op voorwaarde 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 Jentadueto metformine bevat, moet een patiënt met eerder goed gereguleerde diabetes type 2 met Jentadueto die afwijkende laboratoriumwaarden krijgt of klinisch ziek wordt (vooral vage en slecht gedefinieerde ziekte), direct worden onderzocht op aanwijzingen voor ketoacidose of lactaatacidose. Dit onderzoek moet bestaan uit elektrolyten en ketonen in serum, bloedglucose en (indien geïndiceerd) de pH van het bloed, lactaat-, pyruvaat- en metforminespiegels. Bij beide vormen van acidose moet de behandeling met Jentadueto direct worden stopgezet en moeten andere gepaste corrigerende maatregelen worden ingesteld.

Acute pancreatitis
Gebruik van DPP-4-remmers is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Acute pancreatitis is waargenomen bij patiënten die linagliptine gebruikten. In een onderzoek naar de cardiovasculaire en renale veiligheid (CARMELINA) met een mediane observatieperiode van 2,2 jaar, werd onafhankelijk beoordeelde acute pancreatitis gerapporteerd bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en bij 0,1% van de patiënten die werden behandeld met placebo. Patiënten dienen op de hoogte gebracht te worden van de karakteristieke symptomen van acute pancreatitis. Als pancreatitis wordt vermoed, dient de behandeling met Jentadueto gestaakt te worden; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag de behandeling met Jentadueto niet worden hervat. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis moet voorzichtigheid worden betracht.

Bulleus pemfigoïd
Bulleus pemfigoïd is waargenomen bij patiënten die linagliptine gebruikten. In het CARMELINA-onderzoek werd bulleus pemfigoïd gerapporteerd bij 0,2% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en niet bij de patiënten die placebo kregen. Als bulleus pemfigoïd wordt vermoed, dient Jentadueto te worden gestaakt.

Vitamine B12
Metformine kan de vitamine B12-spiegels verlagen. Het risico op lage vitamine B12-spiegels neemt toe bij een stijgende dosis metformine, een langere behandelingsduur en/of bij patiënten met risicofactoren waarvan bekend is dat ze vitamine B12-deficiëntie veroorzaken. Indien vitamine B12-deficiëntie (zoals anemie of neuropathie) wordt vermoed, moeten de serumspiegels van vitamine B12 worden gecontroleerd. Periodieke vitamine B12-controle kan nodig zijn bij patiënten met risicofactoren voor vitamine B12-deficiëntie. Behandeling met metformine moet worden voortgezet zolang deze wordt verdragen en niet gecontra-indiceerd is, en er moet een passende corrigerende behandeling van vitamine B12-deficiëntie worden gegeven in overeenstemming met de huidige klinische richtlijnen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Dit onderzoek is echter wel uitgevoerd 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-vitrobeoordeling van interacties
Linagliptine is een zwak competitieve en een zwakke tot matige 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-glycoproteïnegemedieerd transport van digoxine met lage potentie. Op basis van deze resultaten en *in vivo* onderzoek naar interacties wordt het onwaarschijnlijk geacht dat linagliptine interacties veroorzaakt met andere P-gp-substraten.

In vivo beoordeling van interacties
Effecten van andere geneesmiddelen op linagliptine
De hieronder beschreven klinische gegevens duiden erop dat de kans op klinisch betekenisvolle 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, die bij de therapeutische dosis van linagliptine gewoonlijk minder dan 1% bedraagt, werd 4-5 maal verhoogd bij gelijktijdige toediening met ritonavir. Uit simulaties van steady state plasmaconcentraties van linagliptine met en zonder ritonavir bleek dat de toename in blootstelling niet gepaard gaat met een toegenomen accumulatie. Deze veranderingen in de farmacokinetiek van linagliptine werden niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom worden er geen klinisch relevante interacties verwacht met andere P-glycoproteïne-/CYP3A4-remmers.

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

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 *in vivo* dat er met linagliptine weinig interacties te verwachten zijn met substraten van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glycoproteïne en organisch kation-transporter (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 daarom 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 worden niet verwacht met andere sulfonylureumderivaten (bijv. glipizide, tolbutamide en glimepiride) die net als glibenclamide voornamelijk worden geëlimineerd door CYP2C9.

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

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 gelijktijdige toediening van een supratherapeutische dosis van 10 mg linagliptine met dagelijks 40 mg simvastatine gedurende 6 dagen was de plasma-AUC van simvastatine toegenomen met 34% en de plasma-C_{max} met 10%.

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

Metformine

Combinatie die bijzondere voorzorgsmaatregelen voor gebruik vereist
Glucocorticoïden (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 het bloedglucoseverlagende geneesmiddel worden aangepast tijdens behandeling met het andere geneesmiddel en bij het staken van die behandeling.

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

Organische kation-transporters (OCT)
Metformine is een substraat van zowel OCT1- als OCT2-transporters. Gelijktijdig gebruik van metformine met

- OCT1-remmers (zoals verapamil) kan de werkzaamheid van metformine verminderen.
- OCT1-inductoren (zoals rifampicine) kan gastro-intestinale absorptie en werkzaamheid van metformine verhogen.
- OCT2-remmers (zoals cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan de renale eliminatie van metformine verminderen en zo leiden tot een verhoging van de metformine plasmaconcentratie.
- Remmers van zowel OCT1 als OCT2 (zoals crizotinib, olaparib) kunnen de werkzaamheid en de renale eliminatie van metformine veranderen.

Daarom is voorzichtigheid geboden, vooral bij patiënten met nierinsufficiëntie, wanneer deze geneesmiddelen samen met metformine worden toegediend, omdat de metformine plasmaconcentratie kan toenemen. Indien nodig kan een dosisaanpassing overwogen worden, aangezien OCT-remmers/-inductoren de werkzaamheid van metformine kunnen veranderen.

Gelijktijdig gebruik niet aanbevolen
Alcohol
Alcoholintoxicatie wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op lactaatacidose, met name in het geval van vasten, ondervoeding of leverinsufficiëntie.

Joodhoudende contrastmiddelen
Jentadueto moet voorafgaand aan of op het moment van het beeldvormend onderzoek stopgezet worden en mag pas ten minste 48 uur erna hervat worden, op voorwaarde 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 in verband wordt gebracht 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 onderzoeken naar reproductie duiden niet op een additief teratogeen effect bij gelijktijdige toediening van linagliptine en metformine. Jentadueto mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Als de patiënt van plan is om zwanger te worden of als zwangerschap optreedt, dient de behandeling met Jentadueto 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
De resultaten van dieronderzoek duiden erop 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 Jentadueto moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid
Het effect van Jentadueto 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

Jentadueto 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 Jentadueto 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 6.800 patiënten met diabetes mellitus type 2. Bij placebogecontroleerde onderzoeken werden meer dan 1.800 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 ≥ 12/24 weken.

In de gepoolde analyse van de zeven placebogecontroleerde 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 vergelijkbaar percentage bij metformine plus placebo (2,4%).

Er kan hypoglykemie optreden wanneer Jentadueto samen wordt toegediend met een sulfonylureumderivaat (≥ 1 geval per 10 patiënten).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
Hieronder zijn de bijwerkingen weergegeven die zijn gemeld in alle klinische onderzoeken met de combinatie linagliptine + metformine of in klinische onderzoeken met een van de werkzame stoffen (linagliptine of metformine), of die afkomstig zijn uit postmarketingervaring, op basis van systeem/orgaanklasse. Eerder gemelde bijwerkingen met een van de afzonderlijke werkzame stoffen kunnen bijwerkingen zijn van Jentadueto, zelfs als deze niet zijn waargenomen in klinische onderzoeken met dit geneesmiddel.

De bijwerkingen staan vermeld per systeem/orgaanklasse en absolute frequentie. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000) of zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld bij patiënten die linagliptine+metformine alleen (als afzonderlijke werkzame stof of in combinatie) of als aanvulling op andere antidiabetische therapieën kregen in klinisch onderzoek en op basis van postmarketingervaring

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	**Frequentie van bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Nasofaryngitis	soms
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid (bijv. bronchiale hyperreactiviteit)	soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hypoglykemie[1]	zeer vaak
Lactaatacidose§	zeer zelden
Vitamine B12 verlaagd/vitamine-B12-deficiëntie§, †	vaak

Zenuwstelselaandoeningen	
Smaakstoornis§	vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Hoesten	soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Verminderde eetlust	soms
Diarree	vaak
Nausea	vaak
Pancreatitis	zelden#
Braken	soms
Constipatie2	soms
Buikpijn§	zeer vaak
Lever- en galaandoeningen	
Leverfunctiestoornissen2	soms
Hepatitis§	zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Angio-oedeem	zelden
Urticaria	zelden

Erytheem§	zeer zelden

Rash	soms

Pruritus	soms

Bulleus pemfigoïd	zelden#

Onderzoeken	

Amylase verhoogd	soms

Lipase verhoogd*	vaak

* Gebaseerd op lipaseverhogingen > 3x ULN waargenomen in klinische onderzoeken
\# Gebaseerd op *Onderzoek naar de cardiovasculaire en renale veiligheid van linagliptine (CARMELINA)*; zie ook hieronder
§ Vastgestelde bijwerkingen van monotherapie met metformine. Zie voor aanvullende informatie de Samenvatting van de productkenmerken voor metformine
† Zie rubriek 4.4
1 Waargenomen bijwerking bij combinatie van Jentadueto met sulfonylureumderivaat
2 Waargenomen bijwerking bij combinatie van Jentadueto met insuline

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Hypoglykemie
In één 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 bij placebo plus metformine plus sulfonylureumderivaat 16,0%).

Wanneer linagliptine en metformine toegediend werden in combinatie met insuline, was hypoglykemie de meest gemelde bijwerking, maar kwam voor bij een vergelijkbaar percentage wanneer placebo en metformine werden gecombineerd met insuline (linagliptine plus metformine plus insuline 29,5% en bij de groep van placebo plus metformine plus insuline 30,9%) met een laag percentage van ernstige (waarbij assistentie nodig was) episodes (1,5% en 0,9%).

Andere bijwerkingen
Maagdarmstelselaandoeningen zoals nausea, braken, diarree, verminderde eetlust en buikpijn komen het vaakst voor tijdens instelling van de therapie met Jentadueto of metforminehydrochloride en verdwijnen in de meeste gevallen spontaan. Ter voorkoming hiervan wordt aanbevolen om Jentadueto tijdens of na de maaltijd in te nemen. Ook een langzame verhoging van de dosis van metforminehydrochloride kan de gastro-intestinale verdraagbaarheid verbeteren.

Onderzoek naar de cardiovasculaire en renale veiligheid van linagliptine (CARMELINA)
Het CARMELINA-onderzoek evalueerde de cardiovasculaire en renale veiligheid van linagliptine *versus* placebo bij patiënten met type 2-diabetes en met verhoogd cardiovasculair risico op basis van een voorgeschiedenis van vastgestelde macrovasculaire of renale aandoening (zie rubriek 5.1). Het onderzoek omvatte 3.494 met linagliptine (5 mg) behandelde patiënten en 3.485 met placebo behandelde patiënten. Beide behandelingen werden toegevoegd aan standaardzorg gericht op regionale standaarden voor HbA_{1c} en cardiovasculaire risicofactoren. De totale incidentie van bijwerkingen en ernstige bijwerkingen bij met linagliptine behandelde patiënten en bij met placebo behandelde patiënten was vergelijkbaar. De veiligheidsgegevens van dit onderzoek kwamen overeen met het eerdere bekende veiligheidsprofiel van linagliptine.

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

In de totale observatieperiode van het onderzoek werd onafhankelijk beoordeelde acute pancreatitis gerapporteerd bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en bij 0,1% van de patiënten die werden behandeld met placebo.

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

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 in verband gebracht met een dosisafhankelijke toename van 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 overdosering van metforminehydrochloride of gelijktijdige 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 redelijk om de gebruikelijke ondersteunende maatregelen te nemen, bijv. niet-geabsorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal verwijderen, klinische controle toepassen en indien nodig klinische maatregelen instellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Jentadueto combineert twee bloedglucoseverlagende geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen om de glykemische controle 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 insulinotroop polypeptide). Deze hormonen worden snel afgebroken door het enzym DPP-4. Beide incretinehormonen zijn betrokken bij de fysiologische regulatie van glucosehomeostase. Incretinen worden gedurende de dag op een laag basisniveau afgegeven en de spiegels stijgen direct na de maaltijd. GLP-1 en GIP verhogen de biosynthese en afscheiding van insuline vanuit bètacellen in de alvleesklier in aanwezigheid van normale en verhoogde bloedglucosespiegels. Daarnaast verlaagt GLP-1 ook de glucagonafscheiding uit alfacellen in de alvleesklier, wat leidt tot een daling van de glucose-output in de lever. Linagliptine bindt zeer effectief en reversibel aan DPP-4 en leidt daardoor tot een langdurige toename en een verlenging van actieve incretinespiegels. Linagliptine leidt tot een glucoseafhankelijke verhoging van de insulineafscheiding en verlaging van de glucagonafscheiding en leidt daardoor tot een algemene verbetering van de glucosehomeostase. Linagliptine bindt selectief aan DPP-4 en vertoont *in vitro* een > 10.000-voudige selectiviteit *versus* DPP-8- of DPP-9-activiteit.

Metformine
Werkingsmechanisme
Metforminehydrochloride, een biguanide met bloedglucoseverlagende effecten, verlaagt zowel de basale als de postprandiale plasmaglucosespiegel. Het heeft geen stimulerend effect op de insulineafscheiding en veroorzaakt daardoor geen hypoglykemie.

Metforminehydrochloride kan via 3 mechanismen werken:

(1) vermindering van de glucoseproductie in de lever door remming van de gluconeogenese en glycogenolyse,
(2) in de spieren, met 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 zijn 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 met metformine als monotherapie werden geëvalueerd in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met een duur van 24 weken. Toevoeging van linagliptine aan metformine bood significante verbeteringen in HbA_{1c} (verandering van -0,64% in vergelijking met placebo), ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA_{1c} van 8%. Linagliptine leidde ook tot 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 aantal patiënten die een beoogde HbA_{1c} bereikten van < 7,0% (28,3% met linagliptine *versus* 11,4% met placebo). De waargenomen incidentie van hypoglykemie was bij patiënten die werden behandeld met linagliptine vergelijkbaar met placebo. Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen.

In een 24 weken durend, placebogecontroleerd, factorieel onderzoek naar initiële behandeling leidde tweemaal daags 2,5 mg linagliptine in combinatie met metformine (tweemaal daags 500 mg of 1.000 mg) tot significante verbeteringen van de bloedglucoseparameters in vergelijking met beide middelen als monotherapie, zoals samengevat in tabel 3 (gemiddelde baseline HbA_{1c} 8,65%).

Tabel 3: Bloedglucoseparameters bij het laatste bezoek (onderzoek van 24 weken) voor linagliptine en metformine, alleen en in combinatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende zijn gereguleerd met dieet en lichaamsbeweging

	Placebo	**Linagliptine 5 mg eenmaal daags**[1]	**Metformine HCl 500 mg tweemaal daags**	**Linagliptine 2,5 mg tweemaal daags**[1] **+ metformine HCl 500 mg tweemaal daags**	**Metformine HCl 1.000 mg tweemaal daags**	**Linagliptine 2,5 mg tweemaal daags**[1] **+ metformine HCl 1.000 mg tweemaal daags**
HbA_{1c} (%)						
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
Verschil 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 HbA_{1c} < 7% bereikten	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
FPG (mg/dl)						
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
Verschil met placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95%-BI)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

[1] Totale dagelijkse dosis van linagliptine komt overeen met 5 mg

De gemiddelde HbA_{1c}-afnames t.o.v. baseline waren doorgaans groter bij patiënten met hogere baseline HbA_{1c}-waarden. De effecten op plasmalipiden waren doorgaans neutraal. De afname van het lichaamsgewicht bij de combinatie van linagliptine en metformine was vergelijkbaar

met die is 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 voor alle 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 met metformine als monotherapie werden geëvalueerd in een dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek met een duur van 12 weken. Linagliptine 5 mg eenmaal daags en 2,5 mg tweemaal daags leidden tot vergelijkbare (BI: -0,07; 0,19) significante HbA_{1c}-afnames 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 patiënten die werden behandeld met linagliptine vergelijkbaar met placebo. Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen.

Linagliptine als aanvulling op een combinatietherapie van metformine en sulfonylureumderivaten
Bij patiënten voor wie de behandeling met een combinatie van 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 ten opzichte van placebo. Linagliptine leidde tot significante verbeteringen in HbA_{1c} (verandering van -0,62% in vergelijking met placebo) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA_{1c} van 8,14%. Linagliptine leidde ook tot significante verbeteringen bij patiënten die een beoogde HbA_{1c} bereikten van < 7,0% (31,2% met linagliptine *versus* 9,2% met placebo) en ook voor de nuchtere plasmaglucose (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 combinatietherapie van metformine en empagliflozine
Bij patiënten die onvoldoende gereguleerd werden met metformine en empagliflozine (10 mg (n = 247) of 25 mg (n = 217)) leidde een 24 weken durende aanvullende behandeling met linagliptine 5 mg tot een aangepaste gemiddelde HbA_{1c}-afname vanaf baseline 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 aantal patiënten met een baseline HbA_{1c} ≥ 7,0% en behandeling met linagliptine 5 mg bereikte een beoogde HbA_{1c} van < 7% in vergelijking 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 leidde tot significante verbeteringen in HbA_{1c} in deze subgroep met een aangepaste gemiddelde verandering van -0,68% (BI: -0,78; -0,57) ten opzichte van baseline (gemiddelde baseline HbA_{1c} 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 aanvulling op metformine in vergelijking met glimepiride
In een onderzoek, waarin de werkzaamheid en veiligheid van aanvulling met 5 mg linagliptine of glimepiride (gemiddelde dosis 3 mg) werden vergeleken bij patiënten met ontoereikende bloedglucoseregulering met metformine als monotherapie, was de gemiddelde afname in HbA_{1c} -0,16% met linagliptine (gemiddelde baseline HbA_{1c} 7,69%) en -0,36% met glimepiride (gemiddelde baseline HbA_{1c} 7,69%), met een gemiddeld behandelverschil van 0,20% (97,5%-BI: 0,09; 0,299). De incidentie van hypoglykemie was in de linagliptinegroep (7,5%) significant lager dan in de glimepiridegroep (36,1%). De patiënten die met linagliptine werden behandeld, hadden een significante gemiddelde verlaging van het lichaamsgewicht ten opzichte van baseline in vergelijking met een significante gewichtstoename bij patiënten die glimepiride toegediend kregen (-1,39 *versus* +1,29 kg).

Linagliptine als aanvullende behandeling bij ouderen (leeftijd ≥ 70 jaar) met diabetes type 2
De werkzaamheid en veiligheid van linagliptine bij ouderen (leeftijd ≥ 70 jaar) met diabetes type 2 werden geëvalueerd in een dubbelblind onderzoek met een duur van 24 weken. Patiënten kregen metformine en/of een sulfonylureumderivaat en/of insuline als achtergrondtherapie. De doses van achtergrondbehandeling met antidiabetische geneesmiddelen werden tijdens de eerste 12 weken stabiel gehouden; daarna waren aanpassingen toegestaan. Linagliptine leidde tot significante verbeteringen in HbA_{1c} (verandering van -0,64% in vergelijking met placebo na 24 weken) ten opzichte van een gemiddelde baseline HbA_{1c} van 7,8%. Linagliptine leidde ook tot significante verbeteringen in de nuchtere plasmaglucose (FPG) in vergelijking met placebo. Het lichaamsgewicht verschilde niet significant tussen de groepen.

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

Onderzoek naar de cardiovasculaire en renale veiligheid van linagliptine (CARMELINA)
CARMELINA was een gerandomiseerd onderzoek met 6.979 patiënten met type 2-diabetes met verhoogd cardiovasculair risico op basis van een voorgeschiedenis van vastgestelde macrovasculaire of renale aandoening, die werden behandeld met linagliptine 5 mg (3.494) of placebo (3.485) als toevoeging aan de standaardzorg gericht op regionale standaarden voor HbA_{1c}, cardiovasculaire risicofactoren en renale aandoening. De onderzoekspopulatie omvatte 1.211 (17,4%) patiënten van ≥ 75 jaar en 4.348 (62,3%) patiënten met nierinsufficiëntie. Ongeveer 19% van de populatie had een eGFR ≥ 45 tot < 60 ml/min/1,73 m^2, 28% van de populatie had een eGFR ≥ 30 tot < 45 ml/min/1,73 m^2 en 15% had een eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2. De gemiddelde HbA_{1c} bij baseline was 8,0%.

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

Na een mediane follow-up van 2,2 jaar leidde linagliptine, wanneer het werd toegevoegd aan standaardzorg, niet tot een groter risico op ernstige cardiovasculaire of renale voorvallen. Er was ook geen groter risico op ziekenhuisopname voor hartfalen, een additioneel beoordeeld eindpunt, in vergelijking met standaard zorg zonder linagliptine bij patiënten met type 2-diabetes (zie tabel 4).

Tabel 4: Cardiovasculaire en renale uitkomsten per behandelingsgroep in het CARMELINA-onderzoek

	Linagliptine 5 mg		Placebo		Hazardratio
	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie-percentage per 1.000 PJ*	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie-percentage per 1.000 PJ*	(95%-BI)
Aantal patiënten	3.494		3.485		
Primair CV samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Secundair renaal samengesteld eindpunt (renaal overlijden, terminale nierziekte (ESRD), aanhoudende verlaging van eGFR met 40%)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortaliteit ongeacht de oorzaak	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Cardiovasculair overlijden	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Ziekenhuisopname wegens hartfalen	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

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

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

Onderzoek naar de cardiovasculaire veiligheid van linagliptine (CAROLINA)
CAROLINA was een gerandomiseerd onderzoek met 6.033 patiënten met vroege diabetes type 2 en een verhoogd cardiovasculair risico of vastgestelde complicaties die werden behandeld met linagliptine 5 mg (3.023) of glimepiride 1-4 mg (3.010) als aanvulling op de standaardzorg (inclusief achtergrondbehandeling met metformine bij 83% van de patiënten), gericht op regionale standaarden voor HbA_{1c} en cardiovasculaire risicofactoren. De gemiddelde leeftijd van de onderzoekspopulatie was 64 jaar, waaronder 2.030 (34%) patiënten van ≥ 70 jaar. De onderzoekspopulatie omvatte 2.089 (35%) patiënten met een cardiovasculaire ziekte en 1.130 (19%) patiënten met nierinsufficiëntie met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 bij baseline. De gemiddelde HbA_{1c} bij baseline was 7,15%.

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

Na een mediane follow-up van 6,25 jaar leidde linagliptine, wanneer toegevoegd aan de standaardzorg, niet tot een groter risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen (zie tabel 5) in vergelijking met glimepiride. De resultaten waren consistent voor patiënten die werden behandeld met of zonder metformine.

Tabel 5: Ernstige cardiovasculaire voorvallen (MACE) en mortaliteit per behandelingsgroep in het CAROLINA-onderzoek

	Linagliptine 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Hazardratio
	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie-percentage per 1.000 PJ*	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie-percentage per 1.000 PJ*	(95%-BI)
Aantal patiënten	3.023		3.010		
Primair CV samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortaliteit ongeacht de oorzaak	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Cardiovasculair overlijden	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Ziekenhuisopname vanwege hartfalen (HHF)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

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

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

Metformine
In een prospectief, gerandomiseerd onderzoek (UKPDS) werd het langdurige voordeel van intensieve bloedglucoseregulering bij patiënten met diabetes type 2 vastgesteld. Een analyse van de resultaten voor patiënten met overgewicht die na falen van alleen dieet met metformine behandeld werden, toonde het volgende aan:

- een significante vermindering van het absolute risico van alle diabetesgerelateerde complicaties in de metforminegroep (29,8 voorvallen per 1.000 patiëntjaren) in vergelijking met dieet alleen (43,3 voorvallen per 1.000 patiëntjaren), p = 0,0023, en in vergelijking met de gecombineerde groepen met monotherapie met een sulfonylureumderivaat en insuline (40,1 voorvallen per 1.000 patiëntjaren), p = 0,0034,
- een significante vermindering van het absolute risico van alle diabetesgerelateerde mortaliteit: metformine 7,5 voorvallen per 1.000 patiëntjaren, dieet alleen 12,7 voorvallen per 1.000 patiëntjaren (p = 0,017),
- een significante vermindering van het absolute risico van totale mortaliteit: metformine: 13,5 voorvallen per 1.000 patiëntjaren in vergelijking met dieet alleen 20,6 voorvallen per 1.000 patiëntjaren (p = 0,011) en in vergelijking met de gecombineerde groepen met monotherapie met een sulfonylureumderivaat en insuline: 18,9 voorvallen per 1.000 patiëntjaren (p = 0,021),
- een significante vermindering van het absolute risico van myocardinfarct: metformine 11 voorvallen per 1.000 patiëntjaren, dieet alleen 18 voorvallen per 1.000 patiëntjaren (p = 0,01).

Pediatrische patiënten
De klinische werkzaamheid en veiligheid van empagliflozine 10 mg met een mogelijke dosisverhoging tot 25 mg of linagliptine 5 mg eenmaal daags zijn gedurende 26 weken onderzocht bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar met diabetes mellitus type 2 in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen (DINAMO), met een dubbelblinde veiligheids-extensieperiode met actieve behandeling tot 52 weken. 91% van de patiënten in het onderzoek kreeg achtergrondtherapie met metformine als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging.
Bij baseline was de gemiddelde HbA1c 8,03%. De behandeling met linagliptine 5 mg leverde geen significante verbetering in HbA1c. Het behandelverschil van de gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA1c na 26 weken tussen linagliptine en placebo bedroeg -0,34% (95%-BI -0,99; 0,30; p = 0,2935). De gecorrigeerde gemiddelde verandering in HbA1c ten opzichte van baseline was 0,33% bij patiënten behandeld met linagliptine en 0,68% bij patiënten behandeld met placebo (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Onderzoek naar bio-equivalentie bij gezonde proefpersonen hebben aangetoond dat de Jentadueto-combinatietabletten (linagliptine/metforminehydrochloride) bio-equivalent zijn aan gelijktijdige toediening van linagliptine en metforminehydrochloride als afzonderlijke tabletten.

Toediening van Jentadueto 2,5/1.000 mg met voedsel resulteerde niet in een verandering in de totale blootstelling aan linagliptine. Bij metformine was er geen verandering in de AUC, hoewel de gemiddelde piekconcentratie van metformine in serum met 18% afnam wanneer dit met voedsel werd toegediend. Bij metformine werd bij voedselinname een verlenging van de tijd tot piekconcentraties in serum 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 na toediening.

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 werkzame stof. De effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van linagliptine, zoals 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 in vergelijking met de eerste dosis. De variatiecoëfficiënten voor de AUC van linagliptine binnen dezelfde proefpersoon en tussen proefpersonen onderling waren klein (respectievelijk 12,6% en 28,5%). Als gevolg van de concentratie-afhankelijke binding van linagliptine aan DPP-4 is op basis van de totale blootstelling de farmacokinetiek van linagliptine niet lineair; de totale plasma-AUC van linagliptine nam namelijk op een minder dan dosisproportionele wijze toe, terwijl de ongebonden AUC ruwweg op een dosisproportionele wijze toeneemt. De farmacokinetiek van linagliptine was bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetes type 2 over het algemeen vergelijkbaar.

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

Distributie
Vanwege weefselbinding is het gemiddelde schijnbare distributievolume bij steady state na een enkelvoudige intraveneuze dosis van 5 mg linagliptine bij gezonde proefpersonen ongeveer 1.110 liter. Dit duidt erop dat linagliptine uitgebreid wordt gedistribueerd over de weefsels. De plasma-eiwitbinding van linagliptine is concentratie-afhankelijk en daalt van circa 99% bij 1 nmol/l tot 75-89% bij ≥ 30 nmol/l, een weerspiegeling van de verzadiging van binding aan DPP-4 met toenemende concentratie van linagliptine. Bij hoge concentraties, waarbij DPP-4 volledig verzadigd is, was 70-80% van linagliptine aan andere plasma-eiwitten dan DPP-4 gebonden, en 20-30% was bijgevolg ongebonden in plasma.

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

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

Nierinsufficiëntie
Onder steady state omstandigheden was de blootstelling aan linagliptine bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen. Bij matige nierinsufficiëntie werd een matige toename in de blootstelling gezien die ongeveer 1,7 maal hoger was in vergelijking met de controlegroep. Blootstelling bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en ernstige nierinsufficiëntie was ongeveer 1,4-voudig verhoogd in vergelijking met patiënten met diabetes mellitus type 2 en een normale nierfunctie. Steady state voorspellingen voor de AUC van linagliptine bij patiënten met terminale nierziekte duidden op een vergelijkbare blootstelling met die van patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie. Daarnaast wordt niet verwacht dat linagliptine in een therapeutisch significante mate wordt uitgescheiden door hemodialyse of peritoneale dialyse. 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 dagelijkse dosis van 5 mg worden voortgezet als Jentadueto 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 die bij gezonde, overeenkomstige controlepatiënten na toediening van meervoudige doses van 5 mg linagliptine.

Body mass index (BMI)
Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van fase I- en fase II-gegevens had de body mass index geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van linagliptine. De klinische onderzoeken voorafgaand aan het in de handel brengen zijn uitgevoerd tot een BMI gelijk aan 40 kg/m^2.

Geslacht
Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van fase I- en fase II-gegevens had geslacht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van linagliptine.

Ouderen
Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse van fase I- en fase II-gegevens had leeftijd geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van linagliptine. Oudere proefpersonen (65 tot 80 jaar, de oudste patiënt was 78 jaar) hadden vergelijkbare plasmaconcentraties van linagliptine in vergelijking met jongere proefpersonen. De dalconcentraties van linagliptine werden ook gemeten bij ouderen (leeftijd ≥ 70 jaar) met diabetes type 2 in een fase III-onderzoek met een duur van 24 weken. De linagliptineconcentraties in dit onderzoek vielen binnen het bereik van de waarden die eerder waargenomen waren bij jongere patiënten met diabetes type 2.

Pediatrische patiënten
In een pediatrisch fase II-onderzoek werden de farmacokinetiek en farmacodynamiek van 1 mg en 5 mg linagliptine onderzocht bij kinderen en adolescenten van ≥ 10 tot < 18 jaar met type 2 diabetes mellitus. De waargenomen farmacokinetische en farmacodynamische responsen kwamen overeen met de responsen die bij volwassen proefpersonen werden waargenomen. Linagliptine 5 mg bleek superieur te zijn aan 1 mg wat betreft DPP-4-remming bij de dalconcentratie (72% *versus* 32%; p = 0,0050) en had een numeriek grotere afname wat betreft de gecorrigeerde gemiddelde verandering vanaf baseline voor HbA_{1c} (-0,63% *versus* -0,48%; n.s.). Vanwege de beperkte aard van de dataset dienen de resultaten met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

In een pediatrisch fase III-onderzoek werden de farmacokinetiek en farmacodynamiek (verandering in HbA1c ten opzichte van baseline) van 5 mg linagliptine onderzocht bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 10 tot en met 17 jaar met diabetes mellitus type 2. Het waargenomen verband tussen blootstelling en respons was over het algemeen vergelijkbaar tussen pediatrische en volwassen patiënten, maar wel met een kleiner geschat geneesmiddeleffect bij kinderen. Orale toediening van linagliptine resulteerde in blootstelling binnen het bereik dat werd waargenomen bij volwassen patiënten. De waargenomen geometrisch gemiddelde dalconcentraties en geometrisch gemiddelde concentraties 1,5 uur na toediening (die een concentratie rond tmax vormen) bij *steady state* bedroegen respectievelijk 4,30 nmol/l en 12,6 nmol/l. Corresponderende plasmaconcentraties bij volwassen patiënten bedroegen 6,04 nmol/l en 15,1 nmol/l.

Etniciteit

Op basis van een samengestelde analyse van beschikbare farmacokinetische gegevens, waaronder patiënten van Kaukasische, Latijns-Amerikaanse, Afrikaanse en Aziatische afkomst, had etniciteit geen duidelijke invloed op de plasmaconcentraties van linagliptine. In gerichte fase I-onderzoeken bleken bovendien de farmacokinetische eigenschappen van linagliptine vergelijkbaar onder gezonde proefpersonen van Japanse, Chinese en Kaukasische 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 metforminehydrochloridetablet van 500 mg of 850 mg is circa 50-60% bij gezonde proefpersonen. Na een orale dosis was de niet-geabsorbeerde fractie in de feces 20-30%.

Na orale toediening is de absorptie van metforminehydrochloride verzadigbaar en onvolledig. 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 kwamen de maximale plasmaconcentraties van metforminehydrochloride (C_{max}) niet boven 5 microgram/ml, zelfs niet bij maximale doses.

Voedsel vermindert de mate van absorptie van metforminehydrochloride en vertraagt deze enigszins. Na toediening van een dosis van 850 mg werden een 40% lagere piekplasmaconcentratie, een 25% lagere AUC (oppervlakte onder de curve) en een 35 minuten langere tijd tot piekplasmaconcentratie waargenomen. De klinische relevantie van deze afnames is niet bekend.

Distributie
De binding aan plasma-eiwitten is verwaarloosbaar. Metforminehydrochloride wordt opgenomen in de erytrocyten. De bloedpiekwaarde is lager dan de plasmapiekwaarde en wordt ongeveer op hetzelfde moment bereikt. De rode bloedcellen vormen hoogst waarschijnlijk een secundair distributiecompartiment. Het gemiddelde distributievolume (Vd) 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, wat erop duidt 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 verminderd 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 van 500 mg metforminehydrochloride hadden pediatrische patiënten een farmacokinetisch profiel dat vergelijkbaar was 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 pediatrische patiënten waren de piekplasmaconcentratie (C_{max}) en systemische blootstelling (AUC_{0-t}) 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 onderzoeken uitgevoerd naar de algemene toxiciteit 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 de mens.

Een onderzoek naar de embryofoetale ontwikkeling bij drachtige 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 de mens.

Linagliptine
De lever, nieren en het maag-darmkanaal zijn de belangrijkste doelorganen van toxiciteit bij muizen en ratten bij herhaalde doses linagliptine van meer dan 300 maal de blootstelling bij de mens.
Bij ratten werden effecten op voortplantingsorganen, schildklier en de lymfoïde organen gezien bij meer dan 1.500 keer de blootstelling bij de mens. Er werden sterke pseudoallergische reacties gezien bij honden bij middelgrote doses, die secundair leidden tot cardiovasculaire veranderingen, die als hondspecifiek werden beschouwd. Lever, nieren, maag, voortplantingsorganen, thymus, milt en lymfeklieren waren doelorganen van toxiciteit bij cynomolgusapen bij meer dan 450 keer de blootstelling bij de mens. Bij meer dan 100 keer de blootstelling bij de mens was maagirritatie de belangrijkste bevinding bij deze apen.

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

De NOAEL voor vruchtbaarheid, vroege embryonale ontwikkeling en teratogeniciteit bij ratten werd vastgesteld op > 900 keer de blootstelling bij de mens. De NOAEL voor maternale, embryofoetale en nageslachtgebonden toxiciteit bij ratten was 49 keer de blootstelling bij de mens. Er werden geen teratogene effecten gezien bij konijnen bij > 1.000 keer de blootstelling bij de mens. Een NOAEL van 78 keer de blootstelling bij de mens werd afgeleid voor embryofoetale toxiciteit bij konijnen, en voor maternale toxiciteit bedroeg de NOAEL 2,1 keer de blootstelling bij de mens. Het wordt daarom onwaarschijnlijk geacht dat linagliptine van invloed is op de voortplanting bij therapeutische blootstellingen bij de mens.

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, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
Arginine
Copovidon
Magnesiumstearaat
Maïszetmeel
Colloïdaal watervrij silica

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
Filmomhulling
Hypromellose
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Geel ijzeroxide (E172)
Rood ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol

Jentadueto 2,5 mg/1.000 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 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 en 120 × 1 filmomhulde tabletten en multiverpakkingen met 120 (2 verpakkingen van 60 × 1), 180 (2 verpakkingen van 90 × 1), 180 (3 verpakkingen van 60 × 1) en 200 (2 verpakkingen van 100 × 1) filmomhulde tabletten in een aluminium afsluitfolie en een vormfolie op basis van PVC/polychloortrifluorethyleen/PVC geperforeerde eenheidsblisterverpakkingen.

- Hogedichtheidpolyethyleen (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,
55216 Ingelheim am Rhein,
Duitsland.

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

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmomhulde tabletten
EU/1/12/780/001 (10 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/002 (14 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/003 (28 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/004 (30 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/005 (56 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/006 (60 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/007 (84 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/008 (90 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/009 (98 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/010 (100 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/011 (120 × 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 × 60 × 1) filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) filmomhulde tabletten)

Jentadueto 2,5 mg/1.000 mg filmomhulde tabletten
EU/1/12/780/015 (10 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/016 (14 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/017 (28 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/018 (30 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/019 (56 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/020 (60 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/021 (84 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/022 (90 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/023 (98 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/024 (100 × 1 filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/025 (120 × 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 × 60 × 1) filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) filmomhulde tabletten)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 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: 22 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/06/2026

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