

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jentadueto® 2,5 mg/850 mg potahované tablety
Jentadueto® 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jentadueto 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje linagliptinum 2,5 mg a metformini hydrochloridum 850 mg.

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje linagliptinum 2,5 mg a metformini hydrochloridum 1000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Jentadueto 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Oválná, bikonvexní, světle oranžová, potahovaná tableta o rozměru 19,2 mm x 9,4 mm s označením „D2/850“ na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

Oválná, bikonvexní, světle růžová, potahovaná tableta o rozměru 21,1 mm x 9,7 mm s označením „D2/1000“ na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Jentadueto je indikován u dospělých s diabetes mellitus II. typu jako přídatná léčba k dietě a tělesnému cvičení pro zlepšení kontroly glykémie:

- u pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu samotného.
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu, včetně inzulínu, u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a těmito léčivými přípravky.
- u pacientů již léčených kombinací linagliptinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

(viz body 4.4, 4.5 a 5.1, kde jsou k dispozici údaje o různých kombinacích).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin ($GFR \geq 90$ ml/min)

Dávku protihyperglykemické léčby přípravkem Jentadueto je nutno stanovit individuálně podle pacientova aktuálního režimu, účinnosti a snášenlivosti, aniž by byla překročena maximální doporučená denní dávka 5 mg linagliptinu a 2000 mg metformin-hydrochloridu.

Pacienti nedostatečně kontrolovaní maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii

U pacientů nedostatečně kontrolovaných samotným metforminem by obvyklá úvodní dávka přípravku Jentadueto měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) plus dávku již užívaného metforminu.

Pacienti převádění ze společného užívání linagliptinu a metforminu

U pacientů převáděných ze společného užívání linagliptinu a metforminu je třeba podávání přípravku Jentadueto zahájit v dávce odpovídající dávce již užívaného linagliptinu a metforminu.

Pacienti nedostatečně kontrolovaní na dvojitě kombinované terapii s maximální tolerovanou dávkou metforminu a sulfonylurey

Dávka přípravku Jentadueto by měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud jsou linagliptin a metformin-hydrochlorid užívány v kombinaci se sulfonylureou, může nastat potřeba nižší dávky sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

Pacienti nedostatečně kontrolovaní na dvojitě kombinované terapii s inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu

Dávka přípravku Jentadueto by měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud jsou linagliptin a metformin-hydrochlorid užívány v kombinaci s inzulinem, může nastat potřeba nižší dávky inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

Pro různé dávky metforminu je přípravek Jentadueto k dispozici v síle 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu a v síle 2,5 mg linagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Protože se metformin vylučuje renálně, je při podávání přípravku Jentadueto nutná vyšší opatrnost s rostoucím věkem pacienta. Při prevenci laktátové acidózy spojené s metforminem je nezbytná monitorace funkce ledvin, a to zejména u starších pacientů (viz body 4.3 a 4.4). Klinické zkušenosti s pacienty > 80 let jsou omezené a při léčbě těchto pacientů je nutná opatrnost.

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Před zvážení léčby metforminem u pacientů s GFR <60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Jentadueto, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

Tabulka 1: Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60–89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Žádná úprava dávky
45–59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Žádná úprava dávky
30–44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Žádná úprava dávky
< 30	Metformin je kontraindikován.	Žádná úprava dávky

Porucha funkce jater

Podávání přípravku Jentaduetu se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater z důvodu léčivé látky metformin (viz body 4.3 a 5.2). Klinická zkušenost s přípravkem Jentaduetu u pacientů s poruchou funkce jater chybí.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Jentaduetu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Jentaduetu je třeba užívat dvakrát denně spolu s jídlem ke snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků spojených s metforminem.

Všichni pacienti musí pokračovat v dietě s odpovídajícím rozložením příjmu sacharidů v průběhu dne. Pacienti s nadváhou musí pokračovat v dietě s omezením příjmu energie.

Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nesmí však být užita dvojitá dávka ve stejnou dobu. V takovém případě je třeba opomenutou dávku vynechat.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekóma.
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- Akutní stavy s potenciálem ke změně funkce ledvin, jako je dehydratace, těžká infekce, šok.
- Onemocnění, které může vést k hypoxii tkání (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění), jako je dekompenzované srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok.
- Porucha funkce jater, akutní otrava alkoholem, alkoholismus (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Přípravek Jentaduetto nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu.

Hypoglykemie

Když byl linagliptin přidán k sulfonyluree k již existující léčbě metforminem, výskyt hypoglykemie se oproti placebo zvýšil.

Deriváty sulfonylurey a inzulínu jsou známy tím, že mohou vést k hypoglykémii. Proto se doporučuje opatrnost, pokud je přípravek Jentaduetto užíván v kombinaci se sulfonylureou a/nebo inzulínem. Lze zvážit snížení dávky sulfonylurey nebo inzulínu (viz bod 4.2).

Hypoglykemie není zjištěna jako nežádoucí účinek linagliptinu, metforminu nebo linagliptinu a metforminu. V klinických studiích byly frekvence výskytu hypoglykemie srovnatelně nízké u pacientů užívajících linagliptin v kombinaci s metforminem nebo samotný metformin.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorespiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahájováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Funkce srdce

U pacientů se srdečním selháním hrozí vyšší riziko hypoxie a poruchy funkce ledvin. U pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním lze přípravek Jentaduetto používat při pravidelném

monitorování funkce srdce a ledvin. U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je přípravek Jentadueto kontraindikován (viz bod 4.3).

Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Starší pacienti

Při léčbě pacientů ve věku 80 let a vyšším (viz bod 4.2) je nutná opatrnost.

Změna klinického stavu pacientů s dříve kontrolovaným diabetem II. typu

Protože přípravek Jentadueto obsahuje metformin, musí být pacient s diabetem II. typu dříve dobře kontrolovaným přípravkem Jentadueto, u kterého se vyvíjí laboratorní abnormality nebo klinické onemocnění (zejména nejasné a špatně definované onemocnění), okamžitě vyšetřen za účelem vyloučení ketoacidózy nebo laktátové acidózy. Vyšetření má zahrnovat elektrolyty séra a ketolátky, hladinu glukózy v krvi, a pokud je to indikováno, pH krve, laktát, pyruvát a hladinu metforminu. Pokud se zjistí jakákoliv forma acidózy, je nutno ihned přerušit podávání přípravku Jentadueto a zahájit další vhodná nápravná opatření.

Akutní pankreatitida

Používání inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. U pacientů užívajících linagliptin byla pozorována akutní pankreatitida. Ve studii kardiovaskulární a renální bezpečnosti (CARMELINA) s mediánem observačního období 2,2 let byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo. Pacienti musí být informováni o typických příznacích akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Jentadueto ukončit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčbu přípravkem Jentadueto není možné znovu zahájit. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba opatrnosti.

Bulózní pemfigoid

U pacientů užívajících linagliptin byl pozorován bulózní pemfigoid. Ve studii CARMELINA byl bulózní pemfigoid hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo. Při podezření na bulózní pemfigoid je třeba přípravek Jentadueto vysadit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly provedeny. Takové studie ale byly provedeny s jednotlivými léčivými látkami, tj. s linagliptinem a metforminem. Společné podávání opakovaných dávek linagliptinu a metforminu významně nezměnilo u zdravých dobrovolníků i pacientů farmakokinetiku linagliptinu nebo metforminu.

Linagliptin

Hodnocení interakcí in vitro

Linagliptin je slabým kompetitivním a slabým až středně silným ireverzibilním inhibitorem izoenzymu CYP3A4, jiné CYP izoenzymy ale neinhibuje. Není induktorem CYP izoenzymů.

Linagliptin je substrátem glykoproteinu P a slabě inhibuje glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu. Na základě těchto výsledků a studií interakcí *in vivo* je považováno za nepravděpodobné, že by linagliptin vedl k interakcím s jinými substráty glykoproteinu P.

Hodnocení interakcí in vivo

Účinky dalších léčivých přípravků na linagliptin

Klinické údaje popsané níže naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými přípravky je nízké.

Metformin:

Opakované podávání metformin-hydrochloridu v dávce 850 mg třikrát denně současně s linagliptinem v dávce 10 mg jednou denně nevedlo u zdravých dobrovolníků ke klinicky významné změně farmakokinetiky linagliptinu.

Deriváty sulfonylurey:

Farmakokinetika rovnovážného stavu linagliptinu v dávce 5 mg se nezměnila současným podáním jednotlivé dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu).

Ritonavir:

Současné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitoru glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a C_{max} linagliptinu přibližně trojnásobně. Koncentrace nevázané látky, které jsou obvykle menší než 1% terapeutické dávky linagliptinu, byly zvýšeny 4-5krát po současném podávání s ritanovirem. Simulace rovnovážných plazmatických koncentrací linagliptinu s ritanovirem a bez něj naznačily, že zvýšená expozice nebude spojena se zvýšenou akumulací. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Proto se neočekávají klinicky významné interakce s jinými inhibitory glykoproteinu P/CYP3A4.

Rifampicin:

Opakované podávání 5 mg linagliptinu s rifampicinem, silným induktorem glykoproteinu P a CYP3A4, vedlo k 39,6% poklesu AUC respektive 43,8% poklesu C_{max} linagliptinu v rovnovážném stavu, a k přibližně o 30% snížené inhibici DPP-4 v době minimálních (trough) koncentrací. Plného účinku linagliptinu v kombinaci se silnými induktory P-gp by tedy nemuselo být dosaženo, zvláště pokud jsou podávány dlouhodobě. Nebylo zkoumáno současné podávání s jinými silnými induktory glykoproteinu P a CYP3A4, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.

Účinky linagliptinu na jiné léčivé přípravky

Jak je uvedeno níže, v klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje *in vivo* důkaz o nízké tendenci k vyvolání lékových interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a přenašeče organických kationtů.

Metformin:

Opakované podávání linagliptinu v dávce 10 mg denně společně s 850 mg metformin-hydrochloridu, který je substrátem přenašeče organických kationtů, nemělo žádný významný účinek na farmakokinetiku metforminu u zdravých dobrovolníků. Proto není linagliptin inhibítozem transportu zprostředkovaného transportérem organických kationtů.

Deriváty sulfonylurey:

Opakované podávání linagliptinu v perorální dávce 5 mg společně s jednotlivou perorální dávkou 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu) vedlo ke klinicky nevýznamnému 14% snížení AUC i C_{max} glibenklamidu. Protože glibenklamid je metabolizován primárně CYP2C9, tyto údaje také podporují závěr, že linagliptin není inhibítozem CYP2C9. Klinicky významné interakce se neočekávají s jinými deriváty sulfonylurey (například glipizidem, tolbutamidem a glimepiridem), které jsou podobně jako glibenklamid primárně eliminovány prostřednictvím CYP2C9.

Digoxin:

Opakované podávání linagliptinu 5 mg spolu s opakovanými dávkami 0,25 mg digoxinu nemělo žádný účinek na farmakokinetiku digoxinu u zdravých dobrovolníků. Linagliptin tedy *in vivo* není inhibítozem transportu zprostředkovaného glykoproteinem P.

Warfarin:

Opakované denní dávky linagliptinu 5 mg nezměnily farmakokinetiku S(-) nebo R(+) warfarinu, který je substrátem CYP2C9, a to po podání warfarinu v jednorázové dávce.

Simvastatin:

Opakované denní dávky linagliptinu měly u zdravých dobrovolníků minimální účinek na farmakokinetiku rovnovážného stavu simvastatinu, jenž je citlivým substrátem CYP3A4. Po podávání supratherapeutické dávky 10 mg linagliptinu současně se 40 mg simvastatinu denně po dobu 6 dní se plazmatická AUC simvastatinu zvýšila o 34% a plazmatická C_{max} o 10%.

Perorální antikoncepční prostředky:

Současné podávání s 5 mg linagliptinu nezměnilo farmakokinetiku rovnovážného stavu levonorgestrelu nebo ethinylestradiolu.

Metformin

Kombinace vyžadující bezpečnostní opatření při podávání

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacient musí být informován o nutnosti provádět častější kontroly hladiny glukózy v krvi, a to zejména na začátku léčby takovými léčivými přípravky. Pokud je to nutné, je třeba upravit dávku léků působících proti hyperglykémii během léčby takovými léčivými přípravky a po jejich vysazení.

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Transportéry organických kationtů (OCT)

Metformin je substrát transportérů OCT1 i OCT2. Současné podávání metforminu s

- inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snižovat účinnost metforminu,
- induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvyšovat gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu,
- inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snižovat renální eliminaci metforminu, což může vést ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě,
- inhibitory OCT1 i OCT2 (jako je krizotinib, olaparib) může změnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Doporučuje se proto opatrnost zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, když jsou tyto léky podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvyšovat. Je-li třeba, může být zvážena úprava dávky metforminu, protože inhibitory/induktory OCT mohou měnit účinnost metforminu.

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jódové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání linagliptinu nebylo u těhotných žen studováno. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Omezené množství údajů naznačuje, že použití metforminu u těhotných žen není spojeno se zvýšeným rizikem vrozených malformací. Studie reprodukční toxicity na zvířatech s metforminem nenaznačují škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Neklinické reprodukční studie neshledaly aditivní teratogenní účinek, který by bylo možno přičíst společnému podávání linagliptinu a metforminu.

Přípravek Jentaduet se nesmí používat během těhotenství. Pokud pacientka plánuje otěhotnění nebo pokud otěhotní, je nutno léčbu přípravkem Jentaduet přerušit a co nejdříve ji změnit na léčbu inzulinem, aby se snížilo riziko malformací plodu spojené s abnormální hladinou glukózy v krvi.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování metforminu i linagliptinu do mléka u potkanů v laktaci. U lidí je metformin vylučován do lidského mateřského mléka v malém množství. Není známo, zda je do lidského mateřského mléka vylučován linagliptin. Je třeba učinit rozhodnutí, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Jentaduet, a to po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Účinek přípravku Jentaduet na fertilitu člověka nebyl studován. U samic a samců potkana nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky linagliptinu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Jentaduet nemá žádný nebo jen nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti však musí být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud přípravek Jentaduet užívají v kombinaci s jinými léčivými přípravky ze skupiny antidiabetik, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii (například deriváty sulfonylurey).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost linagliptinu v dávce 2,5 mg dvakrát denně (nebo jeho bioekvivalentu 5 mg jednou denně) v kombinaci s metforminem byla hodnocena u více než 6800 pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu. Ve studiích kontrolovaných placebem bylo léčeno více než 1800 pacientů terapeutickou dávkou buď 2,5 mg linagliptinu dvakrát denně (nebo jejím bioekvivalentem 5 mg linagliptinu jednou denně) v kombinaci s metforminem po dobu $\geq 12/24$ týdnů.

Ve složené analýze sedmi placebem kontrolovaných studií byl celkový výskyt nežádoucích příhod u pacientů léčených placebem a metforminem srovnatelný s výskytem pozorovaným u linagliptinu v dávce 2,5 mg a metforminu (54,3 a 49,0 %). Přerušeni léčby z důvodu nežádoucích příhod bylo srovnatelné mezi pacienty, kteří dostávali placebo a metformin, a pacienty léčenými linagliptinem a metforminem (3,8 % a 2,9 %).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem linagliptinu s metforminem byl průjem (1,6 %) se srovnatelnou frekvencí jako u metforminu s placebem (2,4 %).

Může dojít k hypoglykemii, když se přípravek Jentadueto podává společně se sulfonylureou (≥ 1 případ na 10 pacientů).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích u kombinace linagliptin a metformin nebo při použití jednotlivých složek (linagliptin nebo metformin) v klinických studiích či v období po uvedení léčivého přípravku na trh jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Nežádoucí účinky hlášené dříve u jedné z léčivých látek mohou být možnými nežádoucími účinky i u přípravku Jentadueto, i když nebyly v klinických studiích s tímto léčivým přípravkem pozorovány.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a absolutní četnosti výskytu. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali linagliptin a metformin v monoterapii (jako jednotlivé složky nebo v kombinaci), nebo jako přídatnou léčbu k jiné antidiabetické léčbě v klinickém hodnocení a ze zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Třída orgánového systému Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucího účinku
Infekce a infestace	
Nasofaryngitida	méně časté
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita (např. bronchiální hyperreaktivita)	méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	
Hypoglykemie ¹	velmi časté
Laktátová acidóza [§]	velmi vzácné
Deficit vitamínu B ₁₂ [§]	velmi vzácné
Poruchy nervového systému	
Poruchy chuti [§]	časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Kašel	méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Snížená chuť k jídlu	méně časté
Průjem	časté
Nauzea	časté
Pankreatitida	vzácné [#]
Zvracení	méně časté
Zácpa ²	méně časté
Bolest břicha [§]	velmi časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Poruchy funkce jater ²	méně časté
Hepatitida [§]	velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Angioedém	vzácné
Kopřivka	vzácné
Erytém [§]	velmi vzácné
Vyrážka	méně časté
Pruritus	méně časté
Bulózní pemfigoid	vzácné [#]
Vyšetření	
Zvýšení amylázy	méně časté
Zvýšení lipázy*	časté

* Na základě zvýšení lipázy na >3násobek ULN pozorovaného v klinických hodnoceních.

Na základě studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA), viz také níže

§ Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali metformin v monoterapii, a které nebyly pozorovány u pacientů, kteří dostávali přípravek Jentadueto. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro metformin

¹ Nežádoucí účinky pozorované u kombinace přípravku Jentadueto s deriváty sulfonylurey

² Nežádoucí účinky pozorované u kombinace přípravku Jentadueto s inzulinem

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie

V jedné studii byl linagliptin podáván jako přídavná léčba k metforminu se sulfonylureou. Když byl linagliptin a metformin podáván v kombinaci se sulfonylureou, byla hypoglykemie nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou (linagliptin plus metformin plus sulfonylurea 23,9 % oproti 16,0 % u placeba plus metformin plus sulfonylurea).

Když byl linagliptin a metformin podáván v kombinaci s inzulinem, byla hypoglykemie nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou, ale vyskytovala se v míře srovnatelné s kombinací placeba a metforminu s inzulinem (linagliptin plus metformin plus inzulín 29,5 % oproti 30,9 % u skupiny s placebem plus metforminem plus inzulinem); frekvence vážných epizod (vyžadujících pomoc) byla přítom nízka (1,5 % respektive 0,9 %).

Další nežádoucí účinky

Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjem a nechutenství a bolest břicha, se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby přípravkem Jentadueto nebo metformin-hydrochloridem, a ve většině případů ustupují spontánně. Preventivně se doporučuje užívat Jentadueto ve dvou denních dávkách během jídla nebo po něm. Gastrointestinální snášenlivost může též zlepšit pomalé zvyšování dávky.

Dlouhodobá léčba metforminem byla spojena se sníženou absorpcí vitamínu B₁₂, což mohlo velmi vzácně vést ke klinicky významnému nedostatku vitamínu B₁₂ (například megaloblastické anémii).

Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

Ve studii CARMELINA byla hodnocena kardiovaskulární a renální bezpečnost linagliptinu v porovnání s placebem u pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným stávajícím makrovaskulárním nebo renálním onemocněním (viz bod 5.1). Do studie bylo zařazeno 3494 pacientů léčených linagliptinem (5 mg) a 3485 pacientů užívajících placebo. Oba typy léčby byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA_{1c} a na KV rizikové faktory. Celková incidence nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků byla u pacientů užívajících linagliptin podobná jako u pacientů užívajících placebo. Bezpečnostní údaje z této studie byly ve shodě s dříve známým bezpečnostním profilem linagliptinu.

U léčené populace byly závažné hypoglykemické příhody (vyžadující pomoc) hlášeny u 3,0 % pacientů užívajících linagliptin a u 3,1 % pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří při vstupu do studie užívali sulfonylureu, byla incidence závažné hypoglykemie 2,0 % u pacientů léčených linagliptinem a 1,7 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů léčených při vstupu do studie inzulínem byla incidence závažné hypoglykemie 4,4 % u pacientů léčených linagliptinem a 4,9 % u pacientů užívajících placebo.

V celém observačním období byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo.

Bulózní pemfigoid byl ve studii CARMELINA hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Linagliptin

Během kontrolovaných klinických studií u zdravých dobrovolníků nebyly jednotlivé dávky až do 600 mg linagliptinu (odpovídá 120násobku doporučené dávky) spojeny se zvýšením nežádoucích účinků závislých na dávce. U lidí neexistuje žádná zkušenost s dávkami nad 600 mg.

Metformin

Hypoglykemie nebyla pozorována při dávkách metformin-hydrochloridu až do výše 85 g, ačkoliv se za těchto okolností objevovala laktátová acidóza. Značné předávkování metformin-hydrochloridem nebo současná přítomnost rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý stav, který je nutno léčit za hospitalizace v nemocnici. Nejúčinnějším způsobem odstranění laktátu a metformin-hydrochloridu je hemodialýza.

Vedení léčby

V případě předávkování je vhodné provést obvyklá podpůrná opatření, například odstranit nevstřebaný přípravek z gastrointestinálního traktu, a pokud je to nutné, zahájit klinické monitorování a klinická opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky používané u diabetu, kombinace perorálních léků snižujících hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD11.

Jentaducto kombinuje dva léčivé přípravky působící proti hyperglykemii, které mají doplňující se mechanismus účinku při zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem II. typu: linagliptin, inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), a metformin-hydrochlorid, zástupce třídy biguanidů.

Linagliptin

Mechanismus účinku

Linagliptin je inhibítozem enzymu DPP-4 (dipeptidyl-peptidáza 4), enzymu, který je zapojen do inaktivace inkretinových hormonů GLP-1 (glukagon-like peptid-1) a GIP (glukózo-dependentní inzulinotropní peptid). Tyto hormony jsou enzymem DPP-4 rychle degradovány. Oba inkretiny jsou zapojeny do fyziologické regulace homeostázy glukózy. Inkretiny se v průběhu dne vylučují na nízké bazální úrovni a jejich hladiny se zvyšují okamžitě po příjmu jídla. GLP-1 a GIP zvyšují biosyntézu inzulinu a jeho sekreci z beta buněk pankreatu za přítomnosti normální či zvýšené hladiny glukózy v krvi. Vedle toho GLP-1 také snižuje sekreci glukagonu z pankreatických alfa buněk, což má za následek pokles výdeje glukózy z jater. Linagliptin se velmi efektivně a reverzibilně váže na DPP-4 a tím vede k setrvalému zvýšení a prodloužení hladin aktivních inkretinů. Linagliptin v závislosti na glukóze zvyšuje sekreci inzulinu a snižuje sekreci glukagonu, čímž vede k celkovému zlepšení glukózové homeostázy. Linagliptin se váže na DPP-4 selektivně a *in vitro* vykazuje > 10 000násobnou selektivitu oproti aktivitě na DPP-8 nebo DPP-9.

Metformin

Mechanismus účinku

Metformin-hydrochlorid je biguanid působící proti hyperglykemii, snižuje jak bazální tak i postprandiální plazmatickou hladinu glukózy. Nezvyšuje sekreci inzulínu, a proto nevyvolává hypoglykemii.

Metformin-hydrochlorid může působit třemi mechanismy:

- (1) v játrech snížením produkce glukózy inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- (2) ve svalech zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením periferního vychytávání a využití glukózy,
- (3) ve střevě opožděným vstřebáváním glukózy.

Metformin-hydrochlorid stimuluje intracelulární syntézu glykogenu účinkem na glykogensyntázu. Metformin-hydrochlorid zvyšuje transportní kapacitu všech dosud známých typů membránových transportérů glukózy.

Nezávisle na svém působení na glykemii má metformin-hydrochlorid u člověka příznivé účinky na metabolismus lipidů. To bylo prokázáno při terapeutických dávkách v kontrolovaných klinických studiích se střední nebo dlouhou dobou trvání. Metformin-hydrochlorid snižuje celkový cholesterol, LDL cholesterol a hladiny triglyceridů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Linagliptin jako přídavná terapie k léčbě metforminem

U pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemií při monoterapii metforminem byla hodnocena účinnost a bezpečnost linagliptinu v kombinaci s metforminem ve dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem, a to v trvání 24 týdnů. Linagliptin přidaný k metforminu vedl k významnému zlepšení HbA_{1c} (změna -0,64 % ve srovnání s placebem), z průměrného výchozího stavu HbA_{1c} 8 %. Linagliptin také vedl k významnému zlepšení plazmatické hladiny glukózy nalačno (FPG = fasting plasma glucose) o -21,1 mg/dl a hladiny glukózy za 2 hodiny postprandiálně (PPG = postprandial glucose) -67,1 mg/dl ve srovnání s placebem, podobně jako větší část pacientů dosáhla cílového HbA_{1c} < 7,0 % (28,3% s linagliptinem oproti 11,4% s placebem). Výskyt hypoglykemie pozorovaný u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

Ve 24 týdnů trvající faktoriální studii počáteční léčby s kontrolou placebem vedl linagliptin 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem (500 mg nebo 1000 mg dvakrát denně) k významnému zlepšení parametrů glykemie ve srovnání s jednotlivými léčivými látkami v monoterapii, což je shrnuto v tabulce 3 (průměrný výchozí stav HbA_{1c} 8,65 %).

Tabulka 3: Parametry glykemie při finální návštěvě (studie 24 týdnů) pro linagliptin a metformin samostatně i v kombinaci u pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu, kteří byli nedostatečně kompenzováni dietou a tělesnou aktivitou

	Placebo	Linagliptin 5 mg jednou denně ¹	Metformin HCl 500 mg dvakrát denně	Linagliptin 2,5 mg dvakrát denně ¹ + Metformin HCl 500 mg dvakrát denně	Metformin HCl 1000 mg dvakrát denně	Linagliptin 2,5 mg dvakrát denně ¹ + Metformin HCl 1000 mg dvakrát denně
HbA_{1c} (%)						
Počet pacientů	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Výchozí stav (průměr)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Změna z výchozího stavu (adjustovaný průměr)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Rozdíl proti placebu (adjustovaný průměr) (95% CI)	--	-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)
Pacienti, (n, %) kteří dosáhli HbA _{1c} <7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacienti (%) užívající záchrannou léčbu	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Počet pacientů	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Výchozí stav (průměr)	203	195	191	199	191	196
Změna z výchozího stavu (adjustovaný průměr)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Rozdíl proti placebu (adjustovaný průměr) (95% CI)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

¹ Celková denní dávka linagliptinu se rovná 5 mg

Průměrná snížení HbA_{1c} z výchozího stavu byla obecně výraznější u pacientů s vyššími výchozími hodnotami HbA_{1c}. Účinky na plazmatické lipidy byly obecně neutrální. Pokles tělesné hmotnosti při kombinaci linagliptin a metformin byl podobný poklesu pozorovanému po metforminu samotném nebo po placebu; nenastala žádná změna hmotnosti z výchozího stavu u pacientů na samotném linagliptinu. Výskyt hypoglykemie byl podobný napříč léčebnými skupinami (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % a linagliptin 2,5 mg a metformin dvakrát denně 1,4 %).

Účinnost a bezpečnost linagliptinu 2,5 mg dvakrát denně *versus* 5 mg jednou denně v kombinaci s metforminem u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při monoterapii metforminem v monoterapii byla hodnocena v dvojité zaslepené studii kontrolované placebem s trváním v délce 12 týdnů. Linagliptin 5 mg jednou denně a 2,5 mg dvakrát denně vedl ke srovnatelně (CI: -0,07; 0,19) významnému snížení HbA_{1c} -0,80 % (od výchozího stavu 7,98 %) a -0,74 % (od výchozího stavu 7,96 %) ve srovnání s placebem. Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný, jako u placeba. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

Linagliptin jako přídatná terapie k léčbě kombinací metforminu a sulfonylurey

Placebem kontrolovaná studie trvající 24 týdnů byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti linagliptinu 5 mg oproti placebu u pacientů nedostatečně léčených kombinací metforminu a sulfonylurey. Linagliptin vedl k významnému zlepšení HbA_{1c} (změna o -0,62 % ve srovnání s placebem), z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,14 %. Linagliptin také vykázal významné zlepšení, pokud jde o pacienty dosahující cílového HbA_{1c} < 7,0 % (31,2 % u linagliptinu oproti 9,2 % u placeba) a také u plazmatické glykemie nalačno (FPG) se snížením -12,7 mg/dl ve srovnání s placebem. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

Linagliptin jako přídavná léčba ke kombinované terapii metforminem a empagliflozinem

U pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a empagliflozinem (10 mg (n = 247) nebo 25 mg (n = 217)) vedla 24týdenní léčba přídavnou terapií 5 mg linagliptinu k upraveným průměrným snížením HbA_{1c} oproti výchozímu stavu o -0,53 % (významný rozdíl oproti přídavnému placebo -0,32 % (95% CI -0,52; -0,13), respektive -0,58 % (významný rozdíl vůči přídavnému placebo -0,47 % (95% CI -0,66; -0,28)). V porovnání s placebem dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů s výchozí HbA_{1c} ≥7,0 % a léčených linagliptinem 5 mg cílového HbA_{1c} <7 %.

Linagliptin v kombinaci s metforminem a inzulinem

Placebem kontrolovaná studie trvající 24 týdnů byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti linagliptinu (5 mg jednou denně) přidaného k inzulinu spolu s metforminem, nebo bez metforminu. V této studii 83% pacientů užívalo metformin v kombinaci s inzulinem. Linagliptin v kombinaci s metforminem plus inzulinem vedl k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} v této podskupině s -0,68% (CI: -0,78; -0,57) upravenou průměrnou změnou od výchozího stavu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 8,28%) ve srovnání s placebem v kombinaci s metforminem plus inzulinem. Ani v jedné z obou skupin nenastala žádná významná změna tělesné hmotnosti od výchozího stavu.

24měsíční data o linagliptinu jako přídavné léčbě k metforminu ve srovnání s glimepiridem

Ve studii srovnávající účinnost a bezpečnost přidání linagliptinu 5 mg nebo glimepiridu (průměrná dávka 3 mg) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při monoterapii metforminem, byla průměrná snížení HbA_{1c} u linagliptinu -0,16% (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 7,69%) a -0,36% u glimepiridu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 7,69%), přičemž průměrný léčebný rozdíl byl 0,20% (97,5% interval spolehlivosti: 0,09; 0,299). Výskyt hypoglykemie ve skupině linagliptinu (7,5%) byl významně nižší než ve skupině glimepiridu (36,1%). U pacientů léčených linagliptinem došlo k významnému průměrnému snížení tělesné hmotnosti od výchozích hodnot ve srovnání s významným nárůstem tělesné hmotnosti u pacientů léčených glimepiridem (-1,39 oproti +1,29 kg).

Linagliptin jako přídavná léčba u starších lidí (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu

Účinnost a bezpečnost linagliptinu u starších lidí (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu byla hodnocena v dvojité zaslepené studii s trváním 24 týdnů. Pacienti užívali metformin a/nebo měli již existující léčbu sulfonylureou a/nebo inzulinem. Dávkování již existující antidiabetické léčby bylo udržováno stabilní během prvních 12 týdnů, poté byly povoleny úpravy této léčby. Linagliptin vedl k významnému zlepšení HbA_{1c} (-0,64% změna ve srovnání s placebem po 24 týdnech), z průměrného výchozího stavu HbA_{1c} 7,8%. Ve srovnání s placebem linagliptin také vykázal významné zlepšení hodnot plazmatické glykemie nalačno. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

V souhrnné analýze pacientů ve vyšším věku (≥ 70 let) s diabetem II. typu (n=183), kteří užívali metformin a bazální inzulin jako již existující léčbu, linagliptin v kombinaci s metforminem a inzulinem vedl, ve srovnání s placebem v kombinaci s metforminem a inzulinem, k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} s -0,81% (CI: -1,01; -0,61) upravenou průměrnou změnou od výchozího stavu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 8,13%).

Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

CARMELINA byla randomizovaná studie u 6979 pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným makrovaskulárním nebo renálním onemocněním v anamnéze u pacientů léčených linagliptinem 5 mg (3494) nebo užívajících placebo (3485), které byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA_{1c}, na KV rizikové faktory a na renální onemocnění. Hodnocená populace zahrnovala 1211 (17,4 %) pacientů ve věku ≥ 75 let a 4348 (62,3 %) pacientů s poruchou ledvin. Přibližně 19 % populace mělo eGFR ≥45 až <60 ml/min/1,73 m², 28 % populace mělo eGFR ≥30 až <45 ml/min/1,73 m² a 15 % mělo eGFR <30 ml/min/1,73 m². Průměrná hodnota HbA_{1c} při vstupu do studie byla 8,0 %.

Studie byla navržena k průkazu non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí a nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE). Renální složený cílový parametr byl definován

jako úmrtí z renálních příčin nebo dlouhotrvající konečné stadium onemocnění ledvin nebo dlouhotrvající snížení eGFR o 40 % nebo více.

Po dobu sledování s mediánem 2,2 let nezvyšoval linagliptin po přidání ke standardní léčbě riziko závažných kardiovaskulárních příhod či renálních příhod. Nebylo zvýšené riziko hospitalizace pro srdeční selhání, což byl další posuzovaný cílový parametr porovnáváný se standardní léčbou bez linagliptinu u pacientů s diabetem II. typu (tabulka 4).

Tabulka 4: Kardiovaskulární a renální výsledky podle léčebných skupin ve studii CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	
Počet pacientů	3494		3485		
Primární KV složený cílový parametr (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundární renální složený cílový parametr (úmrtí z renálních příčin, ESRD, dlouhotrvající pokles eGFR o 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Celková mortalita	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Úmrtí z KV příčin	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizace pro srdeční selhání	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY=pacient-roky

** Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3

V analýzách progresu albuminurie (změna z normoalbuminurie na mikro- nebo makroalbuminurii nebo z mikroalbuminurie na makroalbuminurii) byl odhadovaný poměr rizik u linagliptinu v porovnání s placebem 0,86 (95% CI 0,78; 0,95).

Metformin

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) stanovila dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladiny glukózy v krvi u diabetu II. typu. Analýza výsledků pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety ukázala:

- významný pokles absolutního rizika jakékoliv komplikace související s diabetem ve skupině metforminu (29,8 příhody/1000 pacient-roků) proti dietě samotné (43,3 příhody/1000 pacient-roků), $p = 0,0023$, a proti kombinovaným skupinám sulfonylurey a inzulinu v monoterapii (40,1 příhody/1000 pacient-roků), $p = 0,0034$,
- významný pokles absolutního rizika jakékoliv mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhody/1000 pacient-roků, dieta samotná 12,7 příhody/1000 pacient-roků, $p = 0,017$;
- významný pokles absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhody/1000 pacient-roků proti dietě samotné 20,6 příhody/1000 pacient-roků, ($p = 0,011$), a proti kombinovaným skupinám sulfonylurey a inzulinu v monoterapii 18,9 příhody/1000 pacient-roků ($p = 0,021$),

- významný pokles absolutního rizika infarktu myokardu: metformin
11 příhod/1000 pacient-roků, dieta samotná 18 příhod/1000 pacient-roků, ($p = 0,01$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Jentaduetu u všech podskupin pediatrické populace s diabetem II. typu (viz bod 4.2 pro informace o použití u pediatrické populace).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Studie bioekvivalence u zdravých dobrovolníků ukázaly, že přípravek Jentaduetu v tabletách fixní kombinace (linagliptin/metformin-hydrochlorid) je bioekvivalentní současnému podávání linagliptinu a metformin-hydrochloridu v tabletách samostatně.

Podávání přípravku Jentaduetu 2,5/1000 mg s jídlem nemělo za následek žádnou změnu v celkové expozici linagliptinu. U metforminu nenastala žádná změna AUC, nicméně průměrné vrcholové koncentrace metforminu v séru při podávání s jídlem poklesly o 18 %. Ve stavu sytosti bylo pozorováno zpoždění času dosažení vrcholových koncentrací metforminu v séru o 2 hodiny. Není pravděpodobné, že by tyto změny byly klinicky významné.

Následující informace odráží farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Jentaduetu.

Linagliptin

Farmakokinetika linagliptinu byla rozsáhle prozkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem II. typu. Po perorálním podání dávky 5 mg zdravým dobrovolníkům nebo pacientům se linagliptin rychle vstřebal, vrcholová plazmatická koncentrace (medián T_{max}) se objevila za 1,5 hodiny po podání dávky.

Koncentrace linagliptinu v plazmě klesá trifázicky s dlouhým terminálním poločasem (terminální poločas linagliptinu delší než 100 hodin), což je dáno zejména saturabilní těsnou vazbou linagliptinu na DPP-4 a nepřispívá k akumulaci léčivé látky. Jak bylo zjištěno při perorálním podávání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu, efektivní poločas pro akumulaci linagliptinu je přibližně 12 hodin. Při podávání 5 mg linagliptinu jednou denně je plazmatických koncentrací rovnovážného stavu dosaženo třetí dávkou. Plazmatická AUC linagliptinu se zvýšila přibližně o 33 % po 5 mg dávkách v rovnovážném stavu ve srovnání s první dávkou. Intraindividuální respektive interindividuální koeficienty variace AUC linagliptinu byly malé (12,6 % respektive 28,5 %). Vzhledem k vazbě linagliptinu na DPP-4, která je závislá na koncentraci, není farmakokinetika linagliptinu na základě celkové expozice lineární. Ve skutečnosti se celková plazmatická AUC linagliptinu zvýšila méně než úměrně dávce, zatímco nevázaná AUC se zvýšila zhruba úměrně dávce. Farmakokinetika linagliptinu se obecně podobala u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem II. typu.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost linagliptinu je přibližně 30 %. Současný příjem potravy s vysokým obsahem tuku vedl k prodloužení času do dosažení C_{max} o 2 hodiny a ke snížení C_{max} o 15 %, ale nebyl pozorován žádný vliv na $AUC_{0-72hod}$. Není očekáván žádný klinicky významný efekt změn C_{max} a T_{max} ; z tohoto důvodu je možné linagliptin užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Následkem vazby v tkáních je průměrný zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu po jednotlivé nitrožilní dávce 5 mg linagliptinu zdravým jedincům přibližně 1110 litrů, což svědčí o tom, že je linagliptin ve značné míře distribuován do tkání. Vazba linagliptinu na plazmatické bílkoviny je závislá na koncentraci, klesá z asi 99 % při 1 nmol/l k 75-89% při ≥ 30 nmol/l, což odráží saturaci vazby k DPP-4 se stoupající koncentrací linagliptinu. Ve vysokých koncentracích, kdy je DPP-4 plně

saturována, se 70-80 % linagliptinu vázalo na jiné plazmatické bílkoviny než DPP-4, z čehož plyne, že 20-30 % bylo v plazmě nevázáno.

Biotransformace

Po perorální dávce 10 mg [¹⁴C]linagliptinu bylo přibližně 5% radioaktivity vyloučeno do moči. Metabolismus hraje ve vylučování linagliptinu podřadnou roli. Byl detekován jeden hlavní metabolit s relativní expozicí 13,3% linagliptinu v rovnovážném stavu, a bylo zjištěno, že je farmakologicky neúčinný a tak nepřispívá k plazmatické inhibiční aktivitě linagliptinu vůči DPP-4.

Eliminace

Po perorální dávce 10 mg [¹⁴C] linagliptinu zdravým jedincům bylo přibližně 85 % podané radioaktivity vyloučeno stolicí (80 %) nebo močí (5 %) během 4 dnů dávkování. Renální clearance v rovnovážném stavu byla přibližně 70 ml/min.

Porucha funkce ledvin

Expozice vůči linagliptinu u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin byla za podmínek rovnovážného stavu srovnatelná se zdravými jedinci. Při mírném zhoršení funkce ledvin bylo pozorováno mírné zvýšení expozice asi 1,7krát ve srovnání s kontrolou. Expozice u pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu se závažným stupněm renální insuficience byla zvýšena asi 1,4krát ve srovnání s pacienty s diagnózou diabetes mellitus II. typu s normální funkcí ledvin. Predikce AUC linagliptinu za rovnovážného stavu u pacientů v terminální fázi renálního selhání svědčily o expozici srovnatelné s expozicí u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Vedle toho se neočekává, že je linagliptin odstraňován ve významném stupni hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Není doporučena žádná úprava dávky linagliptinu u pacientů s poruchou funkce ledvin; proto lze pokračovat v podávání linagliptinu ve formě jednosložkové tablety ve stejné celkové denní dávce 5 mg, pokud je podávání přípravku Jentadueto přerušeno z důvodu zjištěné poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (podle tříd Child-Pugh) byla průměrná AUC a C_{max} linagliptinu podobná jako u odpovídajících zdravých kontrolních jedinců po podání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu.

Index tělesné hmotnosti (BMI)

Index tělesné hmotnosti BMI neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II. Klinické studie před udělením rozhodnutí o registraci byly provedeny při BMI až 40 kg/m².

Pohlaví

Pohlaví nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II.

Starší pacienti

Věk neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II. Starší jedinci (65 až 80 let, nejstarší pacient byl ve věku 78 let) měli srovnatelné plazmatické koncentrace linagliptinu ve srovnání s mladšími jedinci. Minimální koncentrace linagliptinu byly měřeny také u pacientů ve vyšším věku (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu ve studii fáze III s trváním 24 týdnů. Koncentrace linagliptinu v této studii byly v rozmezí hodnot pozorovaných dříve u mladších pacientů s diabetem II. typu.

Pediatrická populace

Pediatrická studie fáze 2 hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku linagliptinu v dávce 1 mg a 5 mg u dětí a dospívajících ve věku ≥ 10 až < 18 let s diabetem mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly konzistentní s parametry zjištěnými u dospělých subjektů. Byla prokázána superiorita linagliptinu v dávce 5 mg oproti dávce 1 mg

s ohledem na minimální inhibici DPP-4 (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) a numericky vyšší redukce s ohledem na upravenou průměrnou změnu HbA_{1c} (-0,63 % vs. -0,48 %, nevýznamné) od výchozího stavu. V důsledku omezeného souboru dat mají být výsledky interpretovány s opatrností.

Rasa

Rasa neměla žádný zjevný účinek na plazmatické koncentrace linagliptinu na podkladě složené analýzy dostupných farmakokinetických údajů, včetně pacientů bělochů a pacientů hispánského, afrického a asijského původu. Vedle toho byly farmakokinetické charakteristiky linagliptinu podobné v příslušných studiích fáze I u zdravých dobrovolníků Japonců, Číňanů a bělochů, i u pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu afroamerického původu.

Metformin

Absorpce

Po perorální dávce metforminu je dosaženo T_{max} za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost tablety 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu je u zdravých jedinců přibližně 50-60 %. Nevstřebaný podíl zjištěný ve stolici po perorální dávce činil 20-30 %.

Po perorálním podání je vstřebávání metformin-hydrochloridu saturabilní a neúplné. Předpokládá se, že farmakokinetika vstřebávání metformin-hydrochloridu je nelineární.

Při doporučené dávce metformin-hydrochloridu v doporučeném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací rovnovážného stavu za 24 až 48 hodin, a jsou obecně nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahují maximální plazmatické hladiny metformin-hydrochloridu (C_{max}) 5 mikrogramů/ml, a to i při maximálních dávkách.

Příjem potravy snižuje míru absorpce metformin-hydrochloridu a mírně ji pozdržuje. Po podání dávky 850 mg byl pozorován 40% pokles vrcholové plazmatické koncentrace, 25% pokles AUC (plochy pod křivkou) a o 35 minut prodloužený čas do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace. Klinický význam těchto poklesů není znám.

Distribuce

Vazba na proteiny plazmy je zanedbatelná. Metformin-hydrochlorid přestupuje do erytrocytů. Vrchol v krvi je nižší než vrchol v plazmě a objevuje se přibližně ve stejné době. Erytrocyty nejspíš představují sekundární distribuční kompartment. Průměrný distribuční objem (V_d) měl rozsah mezi 63-276 litry.

Biotransformace

Metformin-hydrochlorid se vylučuje v nezměněné formě do moči. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metformin-hydrochloridu je > 400 ml/minutu, což svědčí o tom, že je metformin-hydrochlorid vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorální dávce je zjevný terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny.

Při poruše funkce ledvin klesá renální clearance úměrně poklesu clearance kreatininu a eliminační poločas se tudíž prodlužuje, což vede ke zvýšení hladin metformin-hydrochloridu v plazmě.

Pediatriká populace

Studie s jednorázovým podáním: po jednotlivé dávce 500 mg metformin-hydrochloridu byl farmakokinetický profil u pediatrikých pacientů podobný jako u zdravých dospělých pacientů.

Studie s opakovaným podáváním: údaje jsou omezeny na jednu studii. Po opakovaných dávkách 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní u pediatrikých pacientů se vrcholová plazmatická koncentrace (C_{max}) snížila přibližně o 33% a systémová expozice (AUC_{0-t}) přibližně o 40% ve srovnání s dospělými

diabetiky, kteří dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní. Protože je dávkování titrováno individuálně na základě kontrol glykemie, má tento fakt omezený klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Linagliptin společně s metforminem

Při společném podávání linagliptinu a metforminu byly provedeny studie obecné toxicity u potkanů s trváním v délce až 13 týdnů. Jediná pozorovaná interakce mezi linagliptinem a metforminem spočívala ve snížení přírůstku tělesné hmotnosti. Žádná jiná přídatná toxicita způsobená kombinací linagliptinu a metforminu nebyla pozorována při úrovních expozice AUC ve výši až do 2 a 23násobku expozice u lidí.

Studie embryofetálního vývoje u březích potkanů neshledala pro teratogenní účinek, který by se dal přičíst společnému podávání linagliptinu a metforminu při úrovních expozice s AUC až do 4 a 30násobku expozice u lidí.

Linagliptin

Játra, ledviny a gastrointestinální trakt jsou hlavními cílovými orgány toxicity u myši a potkanů při opakovaném podávání dávek linagliptinu 300násobně vyšších než je expozice u lidí.

U potkanů byly pozorovány účinky na reprodukční orgány, štítnou žlázu a lymfoidní orgány při více než 1500násobku expozice u lidí. Při středních dávkách byly pozorovány u psů silné pseudoalergické reakce druhotně způsobující změny kardiovaskulární a byly považovány za specifické pro psy. Játra, ledviny, žaludek, reprodukční orgány, brzlík, slezina a lymfatické uzliny byly cílovými orgány toxicity u opic druhu cynomolgus při více než 450násobku expozice u lidí. Při více než 100násobku expozice u lidí byla hlavním nálezem u těchto opic iritace žaludku.

Linagliptin a jeho hlavní metabolit nevykázaly genotoxický potenciál.

Dvoutleté perorální studie kancerogenity u potkanů a myši neodhalily žádný důkaz kancerogenity u potkanů a samců myši. Významně vyšší výskyt maligního lymfomu pouze u samic myši při nejvyšší dávce (> 200násobek expozice u lidí) není považován za významný pro člověka (vysvětlení: ne ve vztahu k léčbě, ale díky vysoce variabilní výchozí incidenci). Na základě těchto studií nejsou žádné obavy z kancerogenity u lidí.

Dávka, při které ještě nebylo možno pozorovat nežádoucí účinky (NOAEL) pro plodnost, časný embryonální vývoj a teratogenitu u potkanů byla určena na > 900násobek expozice u lidí. NOAEL pro toxicitu mateřskou, toxicitu embryofetální a toxicitu u potomstva potkanů, byla 49násobkem expozice u lidí. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky u králíků při > 1000násobku expozice u lidí. NOAEL ve výši 78násobku expozice u lidí byl odvozen pro embryofetální toxicitu u králíků a pro mateřskou toxicitu byla NOAEL 2,1násobkem expozice u lidí. Proto se považuje za nepravděpodobné, že linagliptin ovlivňuje reprodukci při terapeutických expozicích u lidí.

Metformin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogeního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Arginin

Kopovidon

Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Jentaducto 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Potah tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Propylenglykol

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

Potah tablety

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Blistr

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvička

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Velikost balení: 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 a 120 x 1 potahovaných tablet a vícenásobná balení obsahující 120 (2 balení po 60 x 1), 180 (2 balení po 90 x 1) a 200 (2 balení po 100 x 1) potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech skládajících se z krycí hliníkové fólie a spodní části blistru, která je z PVC/polychlorotrifluorethylen/PVC fólie.
- Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) se šroubovacím uzávěrem z plastu a těsnící vrstvou (fólie z hliníkovo-polyesterového laminátu) a vysoušedlem silikagel, který pohlcuje vlhkost. Velikosti balení: 14, 60 a 180 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Jentadueto 2,5 mg/850 mg potahované tablety

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

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. července 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

23.07.2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.