

## PRODUKTRESUMÉ

for

**Jentaducto<sup>®</sup> 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter**  
**Jentaducto<sup>®</sup> 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter**

### 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jentaducto<sup>®</sup> 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
Jentaducto<sup>®</sup> 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter  
Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 1.000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

### 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
Oval, bikonveks, lysorange, filmovertrukket tablet på 19,2 mm x 9,4 mm, præget med Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "D2/850" på den anden.

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter  
Oval, bikonveks, lyserød, filmovertrukket tablet på 21,1 mm x 9,7 mm, præget med Boehringer Ingelheim logo på den ene side og "D2/1000" på den anden.

### 4. KLINISKE OPLYSNINGER

#### 4.1 Terapeutiske indikationer

Jentaducto er indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus som supplement til diæt og motion for at forbedre den glykæmiske kontrol:

- hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på den maksimalt tolererede dosis metformin alene
- i kombination med andre antidiabetika, herunder insulin, hos patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin og disse lægemidler
- hos patienter, der allerede er i behandling med en kombination af linagliptin og metformin som separate tabletter.

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgængelige oplysninger om forskellige kombinationer).

## 4.2 Dosering og administration

### Dosering

#### Voksne med normal nyrefunktion (GFR $\geq$ 90 ml/min)

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med Jentadueto bør tilpasses individuelt på basis af patientens aktuelle regime, virkning og tolerabilitet, uden at overskride den maksimale anbefalede daglige dosis på 5 mg linagliptin plus 2.000 mg metformin.

#### Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på maksimal, tolereret dosis af metformin som monoterapi

Til patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på metformin alene, bør den normale startdosis for Jentadueto være 2,5 mg linagliptin 2 gange dagligt (5 mg i alt pr. dag) plus den dosis metformin, som allerede tages.

#### Patienter, der skifter fra samtidig administration af linagliptin og metformin

Til patienter, der skifter fra samtidig administration af linagliptin og metformin, bør Jentadueto initieres med den dosis af linagliptin og metformin, der allerede tages.

#### Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med maksimal, tolereret dosis af metformin og et sulfonylurinstof

Jentadueto bør doseres således, at der tages linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt (5 mg i alt pr. dag) og en metformindosis, der svarer til den dosis, der allerede tages. Når linagliptin plus metforminhydrochlorid anvendes i kombination med et sulfonylurinstof, kan en lavere dosis af sulfonylurinstof være nødvendig for at reducere risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

#### Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dual kombinationsbehandling med insulin og maksimal, tolereret metformindosis

Jentadueto bør doseres således, at der tages linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt (5 mg i alt pr. dag) og en metformindosis, der svarer til den dosis, der allerede tages. Når linagliptin plus metforminhydrochlorid anvendes i kombination med insulin, kan en lavere insulindosis være nødvendig for at nedsætte risikoen for hypoglykæmi (se pkt. 4.4).

For at kunne opnå forskellige doser af metformin findes Jentadueto i styrkerne 2,5 mg linagliptin plus 850 mg metformin og 2,5 mg linagliptin plus 1.000 mg metformin.

### Særlige populationer

#### Ældre

Da metformin udskilles renalt, bør øget alder hos patienterne ligeledes følges af en øget forsigtighed i brugen af Jentadueto. Nyrefunktionen skal monitoreres med henblik på at hindre metforminassocieret laktatacidose, specielt hos ældre (se pkt. 4.3 og 4.4). Den kliniske erfaring hos patienter > 80 år er begrænset, og forsigtighed bør udvises ved behandling af denne patientgruppe.

#### Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden behandling med metforminholdige præparater iværksættes og derefter mindst én gang om året. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nyreinsufficiens og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Faktorer, som kan øge risikoen for laktatacidose (se pkt. 4.4), skal gennemgås, inden påbegyndelse af metforminbehandling overvejes hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Hvis der ikke findes en passende styrke af Jentadueto, bør enkeltstofferne anvendes enkeltvist i stedet for fastdosis-kombinationen.

Tabel 1: Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3.000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Dosisjustering ikke nødvendig
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2.000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Dosisjustering ikke nødvendig
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1.000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Dosisjustering ikke nødvendig
< 30	Metformin er kontraindiceret.	Dosisjustering ikke nødvendig

#### Nedsat leverfunktion

På grund af det aktive stof metformin anbefales Jentadueto ikke til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3 og 5.2). Der mangler klinisk erfaring med brug af Jentadueto til patienter med nedsat leverfunktion.

#### Pædiatrisk population

Jentaduetos sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Jentadueto bør tages 2 gange dagligt i forbindelse med et måltid for at reducere de gastrointestinale bivirkninger, som metformin er forbundet med.

Alle patienter bør fortsætte på diæt med en jævn fordeling af kulhydrater hen over dagen. Overvægtige patienter bør fortsætte på lavenergi-diæt.

En glemte dosis bør tages, så snart patienten bliver opmærksom på dette – dog ikke som en dobbelt dosis. I sådanne tilfælde skal den glemte dosis springes over.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Enhver type af akut metabolisk acidose (såsom laktatacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prækoma
- Svær nyreinsufficiens (GFR < 30 ml/min)
- Akutte tilstande med risiko for ændring i nyrefunktionen såsom dehydrering, svær infektion, shock
- Sygdom, der kan give vævshypoxi (især akut sygdom eller forværring af kronisk sygdom), f.eks. dekompenseret hjertesvigt, respirationssvigt, nyligt myokardieinfarkt eller shock.
- Nedsat leverfunktion, akut alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.5).

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Generelt

Jentadueto bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes.

### Hypoglykæmi

Når linagliptin blev givet i supplement til et sulfonylurinstof med metformin som basisbehandling, sås en øget forekomst af hypoglykæmi sammenlignet med placebo.

Det er kendt, at sulfonylurinstoffer og insulin kan forårsage hypoglykæmi, og der bør udvises forsigtighed ved anvendelse af Jentadueto i kombination med et sulfonylurinstof og/eller insulin. Det kan overvejes at reducere dosis af sulfonylurinstof eller insulin (se pkt. 4.2).

Hypoglykæmi er ikke identificeret som en bivirkning for linagliptin, metformin eller linagliptin plus metformin. I kliniske studier var forekomsten for hypoglykæmi sammenlignelig lav hos patienter, der tog linagliptin i kombination med metformin eller metformin alene.

### Laktatacidose

Laktatacidose er en meget sjælden, men alvorlig metabolisk komplikation, som oftest indtræder ved akut forværring af nyrefunktionen eller ved kardiopulmonal sygdom eller sepsis. Ved akut forværring af nyrefunktionen akkumuleres metformin, hvilket øger risikoen for laktatacidose.

Patienterne skal informeres om, at i tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og at det anbefales, at de kontakter en læge.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID'er), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, leverinsufficiens, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktatacidose. Laktatacidose er kendetegnet ved acidotisk dyspnø, abdominalsmerter, muskelkramper, asteni og hypotermi efterfulgt af koma. Patienterne skal informeres om at stoppe med at tage metformin og øjeblikkeligt søge lægehjælp ved symptomer, der kan give mistanke om laktatacidose. Diagnostiske laboratoriefund er nedsat pH i blodet (< 7,35), forhøjet laktatniveau i blodet (> 5 mmol/l) samt øget anion-gap og laktat/pyruvat-ratio.

### Administration af iodholdige kontrastmidler

Intravaskulær administration af iodholdige kontrastmidler kan medføre kontrastinduceret nefropati, resulterende i akkumulation af metformin og en øget risiko for laktatacidose. Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for en billeddiagnostisk procedure og først genoptages efter mindst 48 timer, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

### Nyrefunktion

GFR skal bestemmes inden behandlingsstart og regelmæssigt derefter, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindiceret hos patienter med GFR < 30 ml/min, og behandlingen skal afbrydes midlertidigt ved tilstedeværelse af tilstande, der påvirker nyrefunktionen (se pkt. 4.3).

### Hjertefunktion

Patienter med hjerteinsufficiens har større risiko for hypoxi og nedsat nyrefunktion. Jentadueto kan gives til patienter med stabil kronisk hjerteinsufficiens, forudsat at hjerte- og nyrefunktionen monitoreres regelmæssigt. Jentadueto er kontraindiceret hos patienter med akut og ustabil hjerteinsufficiens (se pkt. 4.3).

### Kirurgi

Behandling med metformin skal afbrydes på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi og må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil.

## Ældre

Forsigtighed bør udvises ved behandling af patienter på 80 år og derover (se pkt. 4.2).

## Ændring i klinisk status hos patienter med tidligere velbehandlet type 2-diabetes

Da Jentadueto indeholder metformin, skal en patient med type 2-diabetes, der tidligere har været velbehandlet på Jentadueto, men som udvikler unormale laboratorieværdier eller klinisk sygdom (især uklar og dårligt defineret sygdom), straks vurderes for tegn på ketoacidose eller laktacidose. Vurderingen skal inkludere bestemmelse af serumelektrolytter og ketoner, blodglucose og, hvis indiceret, blod-pH, laktat, pyruvat og metformin. Hvis acidose i en af formerne forekommer, skal Jentaduetobehandlingen stoppes omgående og andre hensigtsmæssige og korrigerende tiltag påbegyndes.

## Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er forbundet med risiko for udvikling af akut pankreatitis. Efter markedsføring af linagliptin er der modtaget spontane bivirkningsrapporter om akut pankreatitis. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal Jentadueto seponeres; hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med Jentadueto ikke påbegyndes igen. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft pankreatitis.

## Bulløs pemfigoid

Der er efter markedsføring indberettet tilfælde af bulløs pemfigoid hos patienter, der tager linagliptin. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Jentadueto seponeres.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke foretaget interaktionsstudier, men sådanne studier er dog udført med de enkelte aktive stoffer, dvs. linagliptin og metformin. Gentagen samtidig administration af linagliptin og metformin medførte ingen farmakokinetisk ændring af betydning hos raske frivillige eller hos patienter.

## Linagliptin

### *In vitro-vurdering af interaktioner*

Linagliptin er en svag kompetitiv hæmmer og en svag til moderat mekanisme-baseret hæmmer af CYP-isozymeret CYP3A4, men hæmmer ikke andre CYP-isozymer. Linagliptin inducerer ikke CYP-isozymer.

Linagliptin er substrat for P-glykoprotein og hæmmer af P-glykoproteinmedieret transport af digoxin med lav potens. På baggrund af disse resultater og *in vivo*-studier af lægemiddelinteraktioner anses det for usandsynligt, at linagliptin interagerer med andre P-gp-substrater.

### *In vivo-vurdering af interaktioner*

#### Andre lægemidlers indvirkning på linagliptin

De kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på, at risikoen for klinisk relevante interaktioner ved administration sammen med andre lægemidler er lav.

#### Metformin:

Gentagen samtidig administration af 850 mg metformin tre gange dagligt og 10 mg linagliptin én gang dagligt gav ikke klinisk relevante ændringer i linagliptins farmakokinetik hos raske frivillige.

#### Sulfonylurinstoffer:

Farmakokinetikken for linagliptin 5 mg ved *steady state* blev ikke påvirket af samtidig administration af en enkelt dosis af glibenclamid (glyburid) på 1,75 mg.

#### Ritonavir:

Administration af en enkelt oral dosis på 5 mg linagliptin og gentagne orale doser på 200 mg ritonavir, en potent P-glykoprotein- og CYP3A4-hæmmer, gav en stigning i linagliptins AUC og  $C_{max}$  på henholdsvis ca. to og tre gange. De ubundne koncentrationer, der normalt er mindre end 1 % ved den

terapeutiske dosis for linagliptin, blev forøget 4-5 gange efter samtidig administration med ritonavir. Simulationer af *steady state*-plasmakoncentrationer for linagliptin - med og uden samtidig administration af ritonavir - tydede på, at øget eksponering ikke er forbundet med øget akkumulering. Ændringerne i linagliptins farmakokinetik blev ikke betragtet som klinisk relevante. Der forventes derfor ikke klinisk relevante interaktioner med andre P-glykoprotein/CYP3A4-hæmmere.

#### Rifampicin:

Gentagen samtidig administration af 5 mg linagliptin og rifampicin, en potent P-glykoprotein- og CYP3A4-induktor, resulterede i en reduktion af *steady state*-AUC og  $-C_{max}$  for linagliptin på henholdsvis 39,6 % og 43,8 % og en ca. 30 % lavere DPP-4-hæmning ved trough (dalværdi). Derfor opnås muligvis ikke en fuld virkning af linagliptin, når det kombineres med stærke P-gp-induktorer, især ikke ved langvarig behandling. Samtidig administration af andre potente P-glykoprotein- og CYP3A4-induktorer, såsom carbamazepin, phenobarbital og phenytoin, er ikke undersøgt.

#### Linagliptins indvirkning på andre lægemidler

I kliniske studier, som beskrevet nedenfor, havde linagliptin ingen klinisk relevant indvirkning på farmakokinetikken for metformin, glyburid, simvastatin, warfarin, digoxin eller perorale præventionsmidler. Dette giver *in vivo*-evidens for lav tilbøjelighed til interaktioner med substrater af CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein og organisk kationisk transport (OCT).

#### Metformin:

Samtidig administration af daglige doser på 10 mg linagliptin og 850 mg metformin, et OCT-substrat, havde ingen relevant indvirkning på metformins farmakokinetik hos raske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en OCT-medieret transporthæmmer.

#### Sulfonylurinstoffer:

Administration af en enkelt oral dosis på 1,75 mg glibenclamid (glyburid) og gentagne orale doser på 5 mg linagliptin medførte en klinisk ikke relevant reduktion på af både AUC og  $C_{max}$  for glibenclamid 14 %. Da glibenclamid primært metaboliseres af CYP2C9, understøtter data, at linagliptin ikke er en CYP2C9-hæmmer. Der forventes ikke klinisk relevante interaktioner med andre sulfonylurinstoffer (f.eks. glipizid, tolbutamid og glimepirid), der som glibenclamid primært elimineres af CYP2C9.

#### Digoxin:

Administration af 5 mg linagliptin sammen med 0,25 mg digoxin dagligt havde ingen indvirkning på digoxins farmakokinetik hos raske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en *in vivo*-hæmmer af P-glykoproteinmedieret transport.

#### Warfarin:

Daglige doser på 5 mg linagliptin ændrede ikke farmakokinetikken for S(-)- eller R(+)-warfarin, et CYP2C9-substrat, administreret som en enkelt dosis.

#### Simvastatin:

Daglige doser af linagliptin havde hos raske frivillige en minimal indvirkning på *steady state*-farmakokinetikken for simvastatin, et sensitivt CYP3A4-substrat. Efter samtidig administration af en daglig supratherapeutisk dosis på 10 mg linagliptin og 40 mg simvastatin i 6 dage var simvastatins plasma-AUC øget med 34 %, og plasma- $C_{max}$  var øget med 10 %.

#### Orale kontrceptiva:

Samtidig administration af 5 mg linagliptin ændrede ikke *steady state*-farmakokinetikken for levonorgestrel eller ethinylestradiol.

#### Metformin

*Kombinationsbehandling, hvor forholdsregler skal iagttages*

Glukokortikoider (givet systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har en selvstændig hyperglykæmisk virkning. Patienten bør informeres herom, og der bør foretages hyppigere monitorering af blodglucose, især ved start af behandling med sådanne lægemidler. Om nødvendigt bør dosis af det

antihyperglykæmiske lægemiddel justeres under behandling med det andet lægemiddel og ved seponering af dette.

Visse lægemidler kan påvirke nyrefunktionen negativt, hvilket kan øge risikoen for laktacidose. Dette gælder f.eks. NSAID'er, herunder selektive cyklooxygenase (COX) II-hæmmere, ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister og diuretika, især loop-diuretika. Ved initiering eller brug af sådanne præparater sammen med metformin skal nyrefunktionen monitoreres tæt.

#### Organiske kationtransportere (OCT)

Metformin er et substrat af begge transportere, OCT1 og OCT2. Samtidig administration af metformin og

- hæmmere af OCT1 (f.eks. verapamil) kan nedsætte virkningen af metformin
- induktorer af OCT1 (f.eks. rifampicin) kan øge absorptionen i mave-tarm-kanalen og virkningen af metformin
- hæmmere af OCT2 (f.eks. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol) kan reducere metformins elimination i nyrerne og dermed medføre en stigning i plasmakoncentrationen af metformin
- hæmmere af både OCT1 og OCT2 (f.eks. crizotinib, olaparib) kan ændre virkningen af metformin og dens elimination i nyrerne.

Der bør derfor udvises forsigtighed, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, når disse lægemidler administreres samtidigt med metformin, da plasmakoncentrationen af metformin kan stige. Hvis det er nødvendigt, kan en dosisjustering af metformin overvejes, da hæmmere/induktorer af OCT kan ændre virkningen af metformin.

#### *Samtidig brug frarådes*

##### Alkohol

Alkoholintoksikation er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlernæring eller leverinsufficiens.

##### Iodholdige kontrastmidler

Behandling med metformin skal afbrydes forud for eller på tidspunktet for billeddiagnostiske procedurer og først genoptages mindst 48 timer herefter, forudsat at nyrefunktionen er blevet vurderet og fundet stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der findes ingen kliniske data fra anvendelse af linagliptin til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Begrænsede data antyder, at anvendelse af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ikke skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Ikke-kliniske reproduktionsstudier indikerede ikke forekomst af en additiv teratogen virkning, der kan tilskrives samtidig administration af linagliptin og metformin.

Jentadueto bør ikke anvendes under graviditet. Hvis patienten planlægger graviditet, eller hvis graviditet opstår, bør Jentadueto seponeres og hurtigst muligt erstattes af insulin for at reducere risikoen for føtale misdannelser, der er forbundet med abnorme blodglucoseniveauer.

### Amning

Dyrestudier har vist udskillelse af både metformin og linagliptin i mælk hos diegivende rotter. Metformin udskilles i små mængder i human mælk. Det er ukendt, om linagliptin udskilles i human mælk. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Jentadueto skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Jentaduetos virkning på human fertilitet er ikke blevet undersøgt. Der blev ikke observeret bivirkninger fra linagliptin på fertiliteten hos han- og hunrotter (se punkt 5.3).

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Jentadueto påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne bør advares om risikoen for hypoglykæmi, når Jentadueto anvendes i kombination med andre antidiabetiske lægemidler, der er kendt for at forårsage hypoglykæmi (f.eks. sulfonylurinstoffer).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt (eller det bioækvivalente 5 mg én gang dagligt) i kombination med metformin er blevet undersøgt hos mere end 6.800 patienter med type 2-diabetes mellitus. I placebokontrollerede studier blev mere end 1.800 patienter behandlet med den terapeutiske dosis på 2,5 mg linagliptin 2 gange dagligt (eller det bioækvivalente 5 mg linagliptin én gang dagligt) i kombination med metformin i  $\geq 12/24$  uger.

I en puljet analyse af de syv placebokontrollerede studier var den samlede incidens af bivirkninger i gruppen, der fik placebo og metformin, sammenlignelig med incidensen af bivirkninger i gruppen, der fik linagliptin 2,5 mg og metformin (54,3 % og 49,0 %). Andelen af patienter, der seponerede behandlingen som følge af bivirkninger i placebo + metformingruppen, var sammenlignelig med andelen i linagliptin + metformingruppen (henholdsvis 3,8 % og 2,9 %).

Den hyppigst rapporterede bivirkning for linagliptin plus metformin var diarré (1,6 %) med en sammenlignelig hyppighed for metformin plus placebo (2,4 %).

Hypoglykæmi kan forekomme, når Jentadueto administreres sammen med sulfonylurinstof ( $\geq 1$  tilfælde ud af 10 patienter).

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i alle kliniske studier med linagliptin+metformin alene eller som supplement til andre antidiabetiske baggrundsbehandlinger er anført nedenfor inddelt i systemorganklasser.

Bivirkningerne er inddelt i systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ); almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); meget sjælden ( $< 1/10.000$ ); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).



Tabel 2: Bivirkninger indberettet for patienter, der fik linagliptin+metformin alene eller som supplement til andre antidiabetiske behandlinger i kliniske studier, og fra erfaringer efter markedsføring (frekvenser er beregnet ud fra en samlet analyse af placebokontrollerede studier).

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkninger pr. behandlings- regime linagliptin plus metformin	Bivirkninger pr. behandlings- regime linagliptin plus metformin plus sulfonylurinstof	Bivirkninger pr. behandlings- regime linagliptin plus metformin plus insulin***	Bivirkninger pr. behandlings- regime linagliptin plus metformin plus empagliflozin
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>				
Nasofaryngitis	ikke almindelig	ikke kendt	ikke almindelig	ikke kendt
<b>Immunsystemet</b>				
Overfølsomhed (f.eks. bronkial hyperreaktivitet)	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>				
Hoste	ikke almindelig	ikke kendt	ikke almindelig	ikke kendt
<b>Mave-tarm-kanalen</b>				
Nedsat appetit	ikke almindelig	ikke kendt	ikke kendt	ikke kendt
Diarré	almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt
Kvalme	ikke almindelig	ikke almindelig	almindelig	ikke kendt
Pankreatitis	ikke kendt	ikke kendt	ikke almindelig	ikke kendt
Opkastning	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt	ikke almindelig
Forstoppelse			ikke almindelig	
<b>Hepatobiliært system</b>				
Leverfunktion			ikke almindelig	
<b>Metabolisme og ernæring</b>				
Hypoglykæmi		meget almindelig		
<b>Hud og subkutane væv</b>				
Angioødem*	Sjælden			
Urticaria*	Sjælden			
Udslæt*	ikke almindelig			
Pruritus	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt
Bulløs pemfigoid*	ikke kendt			
<b>Undersøgelser</b>				
Forhøjet amylase i blodet	ikke almindelig	ikke almindelig	ikke kendt	ikke almindelig
Forhøjet lipase**	Almindelig			

\* Baseret på erfaringer efter markedsføring; inkluderer placebokontrollerede studier med linagliptin+metformin og med sulfonylurinstof, insulin +/- orale antidiabetika og empagliflozin som baggrundsbehandling

\*\* Baseret på lipase-stigninger på > 3 x den øvre normalgrænse set i kliniske forsøg

\*\*\* Hyppighed er beregnet ud fra puljede dataset fra 549 patienter

#### *Yderligere information om de to aktive stoffer*

Bivirkninger, der tidligere er rapporteret for et af de aktive stoffer, kan være potentielle bivirkninger med Jentaduo, selv hvis de ikke er observeret under kliniske studier med dette lægemiddel.

Metformin:

Tabel 3 viser kendte bivirkninger fra metformin, der ikke blev rapporteret for patienter, i Jentadueto behandling.

Tabel 3 Bivirkninger rapporteret hos patienter i behandling med metformin\* som monoterapi og ikke set hos patienter i behandling med Jentadueto

Systemorganklasse Bivirkning	Bivirkninger pr. behandlingsregime: metformin som monoterapi
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Laktacidose	meget sjælden
B <sub>12</sub> -vitaminmangel	meget sjælden
<b>Nervesystemet</b>	
Smagsforstyrrelser	almindelig
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Mavesmerter	meget almindelig
<b>Lever og galdeveje</b>	
Hepatitis	meget sjælden
<b>Hud og subkutane væv</b>	
Hudreaktioner såsom erythema, urticaria	meget sjælden

\*Der henvises til produktresuméet for metformin for yderligere information

#### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

##### *Hypoglykæmi*

I et studie blev linagliptin givet som supplement til metformin plus sulfonylurinstof. Når linagliptin og metformin blev givet i kombination med et sulfonylurinstof, var hypoglykæmi den hyppigst rapporterede bivirkning (linagliptin plus metformin plus sulfonylurinstof 23,9 %, placebo plus metformin plus sulfonylurinstof 16,0 %).

Når linagliptin og metformin blev givet i kombination med insulin, var hypoglykæmi den hyppigst rapporterede bivirkning, men forekom med lignende hyppighed, når placebo og metformin blev kombineret med insulin (linagliptin plus metformin plus insulin 29,5 %, placebo plus metformin plus insulin 30,9 %) med lav hyppighed for alvorlige hændelser (1,5 % og 0,9 %).

##### *Andre bivirkninger*

Gastrointestinale gener såsom kvalme, opkastning, diarré og nedsat appetit (tabel 2) og abdominalsmerter (tabel 3) forekommer hyppigst i begyndelsen af behandling med Jentadueto eller metformin og er i de fleste tilfælde forbigående. For at undgå gastrointestinale gener anbefales det, at de 2 daglige doser af Jentadueto tages under eller efter måltider. Langsom dosisøgning kan også forbedre den gastrointestinale tolerabilitet.

Nedsat B<sub>12</sub>-vitaminabsorption (tabel 3), der i meget sjældne tilfælde kan resultere i klinisk relevant B<sub>12</sub>-vitamin-mangel (f.eks. megaloblastisk anæmi), er set ved langvarig metforminbehandling.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

E-mail: [dkma@dkma.dk](mailto:dkma@dkma.dk)

## 4.9 Overdosering

### Linagliptin

I kontrollerede kliniske studier hos raske frivillige var enkeltdoser på op til 600 mg linagliptin (svarende til 120 gange den anbefalede dosis) ikke forbundet med en dosisafhængig øgning af bivirkninger. Der er ingen erfaring med doser over 600 mg hos mennesker.

### Metformin

Der er ikke set hypoglykæmi ved metformindoser på op til 85 g, selvom der er forekommet laktatacidose i sådanne tilfælde. En stor overdosis af metformin eller samtidige risici kan føre til laktatacidose. Laktatacidose er en alvorlig medicinsk tilstand og kræver behandling på hospital. Den mest effektive metode til fjernelse af laktat og metformin er hæmodialyse.

### Behandling

I tilfælde af en overdosis er det hensigtsmæssigt at benytte de sædvanlige understøttende foranstaltninger såsom at fjerne ikke-absorberet lægemiddel fra mave-tarm-kanalen, sikre klinisk monitorering og om nødvendigt igangsætte kliniske foranstaltninger.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antidiabetika, kombinationer af orale blodglucosesænkende midler, ATC-kode: A10BD11.

Jentaduo er en kombination af to antihyperglykæmiske lægemidler med komplementære virkningsmekanismer til forbedring af glykæmisk kontrol hos patienter med type 2-diabetes: linagliptin, en dipeptidylpeptidase-4-hæmmer (DPP-4), og metformin, der tilhører biguanidklassen.

### Linagliptin

#### *Virkningsmekanisme*

Linagliptin hæmmer enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4), et enzym, der er involveret i inaktiveringen af inkretinhormonerne GLP-1 og GIP (glucagonlignende peptid 1, glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid). Disse hormoner nedbrydes hurtigt af enzymet DPP-4. Begge inkretinhormoner er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostasen. Inkretiner udskilles i dagtimerne, hvilket resulterer i et lavt basisniveau, der øges umiddelbart efter et måltid. Når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet, bevirker GLP-1 og GIP en øget insulinsyntese og frigørelse af insulin fra bugspytkirtlens betaceller. Desuden sænker GLP-1 glucagonsekretionen fra bugspytkirtlens alfaceller, hvilket medfører, at leverens glucoseproduktion reduceres. Linagliptin binder reversibelt og meget effektivt til DPP-4. Dette medfører, at det øgede niveau af aktive inkretinhormoner opretholdes og forlænges. Afhængigt af glucoseniveauet øger linagliptin sekretionen af insulin og sænker glucagonsekretionen, hvilket medfører en samlet forbedring i glucosehomøostasen. Linagliptin binder *in vitro* selektivt til DPP-4 og udviser en > 10.000 gange større selektivitet for dette enzym end for DPP-8 eller DPP-9.

### Metformin

#### *Virkningsmekanisme*

Metformin er et biguanid med antihyperglykæmisk virkning, som sænker både basal og postprandial plasmagucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metformin kan virke via 3 mekanismer:

- (1) reduktion af hepatisk glucoseproduktion gennem hæmning af glukoneogenese og glycogenolyse,
- (2) i musklerne, ved øgning af insulinfølsomheden, ved forbedring af den perifere glucoseoptagelse og udnyttelse af glucose,

(3) og forsinkelse af den intestinale glucoseabsorption.

Metformin stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glycogensyntase. Metformin øger transportkapaciteten for alle typer af membranglucosetransportører (GLUT'er), der kendes til dato.

Hos mennesker har metformin en gunstig indvirkning på lipidmetabolismen - uafhængigt af dets indvirkning på glykæmi. Dette er påvist ved terapeutiske doser i kontrollerede, mellemlange eller langvarige kliniske studier: Metformin reducerer totalcholesterol, LDL-cholesterol og triglyceridniveauerne.

#### *Klinisk virkning og sikkerhed*

##### Linagliptin som supplement til metformin

Et 24-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie undersøgte effekt og sikkerhed af linagliptin i kombination med metformin hos patienter i metformin-monoterapi med utilstrækkelig glykæmisk kontrol. Linagliptin i kombination med metformin medførte signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub> (ændring på -0,64 % sammenlignet med placebo) i forhold til et gennemsnitligt *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 8 %. Linagliptin viste sig desuden at medføre signifikant reduktion i faste-plasma-glucose (FPG) på -21,1 mg/dl og 2-timers post-prandialt-glucose (PPG) på -67,1 mg/dl sammenlignet med placebo. Desuden medførte linagliptin, at en større del af patienterne opnåede en mål-HbA<sub>1c</sub> på < 7,0 % (28,3 % på linagliptin vs 11,4 % på placebo). Den observerede incidens af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin svarede til incidensen ved placebo. Kropsvægten varierede ikke signifikant grupperne imellem.

I et 24-ugers placebokontrolleret, faktorielt studie af initialbehandling gav linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt i kombination med metformin (500 mg eller 1.000 mg 2 gange dagligt) en signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med begge former for monoterapi, jf. tabel 4 (gennemsnitligt *baseline*-HbA<sub>1c</sub> 8,65 %).

Tabel 4: Glykæmiske parametre ved afsluttende besøg (24-ugers studie) for linagliptin og metformin, alene og i kombination, hos patienter, der har type 2-diabetes mellitus og er utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og motion.

	Placebo	Linagliptin 5 mg én gang dagligt <sup>1</sup>	Metformin HCl 500 mg to gange dagligt	Linagliptin 2,5 mg to gange dagligt <sup>1</sup> + metformin HCl 500 mg to gange dagligt	Metformin HCl 1.000 mg to gange dagligt	Linagliptin 2,5 mg to gange dagligt <sup>1</sup> + metformin HCl 1.000 mg to gange dagligt
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Antal patienter	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Ændring i forhold til <i>baseline</i> (justeret gennemsnit)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Afvigelse fra placebo (justeret gennemsnit) (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)
Patienter (n, %), der opnåede HbA <sub>1c</sub> < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patienter (%), der modtog akut behandling	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>FPG (mg/dl)</b>						
Antal patienter	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
<i>Baseline</i> (gennemsnit)	203	195	191	199	191	196
Ændring i forhold til <i>baseline</i> (justeret gennemsnit)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Afvigelse fra placebo (justeret gennemsnit) (95 % CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

<sup>1</sup> Total daglig dosis af linagliptin er lig med 5 mg

De gennemsnitlige reduktioner i HbA<sub>1c</sub> i forhold til *baseline* var generelt større for patienter med højere *baseline*-HbA<sub>1c</sub> -værdier. Virkningerne på plasmalipider var generelt neutrale. Reduktionen i kropsvægt ved en kombination af linagliptin og metformin var den samme som den, der blev observeret med metformin alene eller placebo. Der var ingen ændring i vægt i forhold til *baseline* for patienter, der fik

linagliptin alene. Hypoglykæmiincidensen var den samme på tværs af behandlingsgrupperne (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % og linagliptin 2,5 mg plus metformin 2 gange dagligt 1,4 %).

Et 12-ugers dobbeltblindet placebokontrolleret studie undersøgte effekt og sikkerhed af linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt vs 5 mg én gang dagligt i kombination med metformin hos patienter i metformin-monoterapi med utilstrækkelig glykæmisk kontrol. Behandling med linagliptin 5 mg én gang dagligt og 2,5 mg 2 gange dagligt medførte sammenlignelige (CI: -0,07; 0,19), signifikante HbA<sub>1c</sub> -reduktioner på henholdsvis -0,80 % (i forhold til *baseline* 7,98 %) og -0,74 % (i forhold til *baseline* 7,96 %) sammenlignet med placebo. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten ved placebo. Kropsvægten varierede ikke signifikant grupperne imellem.

#### Linagliptin som supplement til metformin og et sulfonylurinstof

I et 24-ugers placebokontrolleret studie blev effekten og sikkerheden af linagliptin 5 mg undersøgt hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt behandlet med en kombination af metformin og et sulfonylurinstof. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub>, (ændring på -0,62 % vs placebo) i forhold til en gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 8,14 %. Linagliptin medførte desuden signifikante forbedringer hos patienterne, der opnåede en mål-HbA<sub>1c</sub> på < 7,0 % (31,2 % på linagliptin vs 9,2 % på placebo), og også i patienternes faste-plasma-glucose (FPG) med en reduktion på -12,7 mg/dl sammenlignet med placebo. Kropsvægten varierede ikke signifikant grupperne imellem.

#### Linagliptin som supplement til metformin plus empagliflozin

Hos patienter, der ikke var tilstrækkeligt reguleret med metformin og empagliflozin (10 mg (n = 247) eller 25 mg (n = 217)), medførte 24 ugers behandling med linagliptin 5 mg som supplement, justerede gennemsnitlige fald i HbA<sub>1c</sub> i forhold til *baseline* på hhv. -0,53 % (signifikant forskel ift. tillægs-placebo -0,32 % (95 %-CI: -0,52; -0,13)) og -0,58 % (signifikant forskel ift. tillægs-placebo -0,47 % (95 %-CI: -0,66; -0,28)). En statistisk signifikant større andel af patienter med *baseline*-HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0 % og behandlet med linagliptin 5 mg opnåede mål-HbA<sub>1c</sub> < 7 % sammenholdt med placebo.

#### Linagliptin i kombination med metformin og insulin

Et 24-ugers placebokontrolleret studie blev udført for at vurdere linagliptins (5 mg én gang dagligt) effekt og sikkerhed med eller uden metformin som supplement til insulin. 83 % af patienterne tog metformin i kombination med insulin i dette studie. Tripel-kombinationen linagliptin, metformin og insulin medførte en signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub> i denne undergruppe med -0,68 % (CI: -0,78; -0,57) justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> 8,28 %) sammenlignet med placebo i kombination med metformin plus insulin. Med hensyn til kropsvægt var der ingen betydningsfuld ændring fra *baseline* i nogen af grupperne.

#### 24 måneders data for linagliptin som supplement til metformin, sammenlignet med glimepirid

Et studie med patienter i metformin-monoterapi uden tilstrækkelig glykæmisk kontrol undersøgte effekt og sikkerhed ved supplement af enten linagliptin 5 mg eller glimepirid (gennemsnitlig dosis 3 mg). De gennemsnitlige reduktioner i HbA<sub>1c</sub> var 0,16 % med linagliptin (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 7,69 %) og -0,36 % med glimepirid (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> på 7,69 %) med en gennemsnitlig forskel i behandlingseffekt på 0,20 % (97,5 % CI: 0,09-0,299). Incidensen af hypoglykæmi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lavere end i glimepiridgruppen (36,1 %). Patienter behandlet med linagliptin havde en signifikant gennemsnitlig reduktion i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtstigning hos patienter, der fik glimepirid (-1,39 vs +1,29 kg).

#### Linagliptin som supplementsbehandling til ældre patienter (alder ≥ 70 år) med type 2-diabetes

I et dobbeltblindet 24-ugers studie blev virkningen og sikkerheden af linagliptin 5 mg evalueret hos ældre (≥ 70 år) med type 2-diabetes. Patienterne fik metformin og/eller sulfonylurinstof og/eller insulin som baggrundsbehandling. Dosis af den anti-diabetiske baggrundsbehandling blev holdt stabil gennem de første 12 uger, hvorefter dosisjustering var tilladt. Linagliptin medførte signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub>, (ændring på -0,64 % sammenlignet med placebo efter 24 uger) i forhold til et gennemsnitligt HbA<sub>1c</sub> ved *baseline* på 7,8 %. Linagliptin medførte desuden signifikante forbedringer i faste-plasma-glucose (FPG) sammenlignet med placebo. Der var ingen signifikant forskel i kropsvægt mellem grupperne.

I en puljet analyse af ældre patienter (alder  $\geq 70$  år) med type 2-diabetes (n=183) i behandling med både metformin og basal-insulin gav supplement af linagliptin en signifikant reduktion i HbA<sub>1c</sub>-parametre med -0,81 % (CI: -1,01; -0,61) justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* (gennemsnitlig *baseline*-HbA<sub>1c</sub> 8,13 %) sammenlignet med placebo.

#### Kardiovaskulær risiko

I en prospektiv metaanalyse af uafhængigt bedømte kardiovaskulære hændelser fra 19 kliniske studier (med en varighed fra 18 uger til 24 måneder) med 9.459 patienter med type 2-diabetes blev linagliptinbehandling ikke forbundet med en øget kardiovaskulær risiko. Det primære endepunkt, der var sammensat af: forekomsten af eller tiden til første forekomst af kardiovaskulær mortalitet, ikke-dødeligt myokardieinfarkt, ikke-dødelig apopleksi eller indlæggelse på grund af ustabil angina pectoris, var ikke signifikant lavere for linagliptin sammenlignet med en kombination af aktive- og placebokomparatorer [hazard ratio 0,78 (95 % konfidensinterval 0,55; 1,12)]. For linagliptin forekom i alt 60 primære hændelser og 62 for komparatorer. Til dato er der ikke evidens for en øget kardiovaskulær risiko, men antallet af hændelser i de kliniske studier udelukker en endelig konklusion. Incidensen af kardiovaskulære hændelser var dog ens mellem linagliptingruppen og placebogruppen (1,03 % med linagliptin vs 1,35 % med placebo).

#### Metformin

Det prospektive, randomiserede studie (UKPDS) har fastslået en langvarig gavnlig virkning af intensiv blodglucosekontrol ved type 2-diabetes. En analyse af resultaterne for overvægtige metforminbehandlede patienter, efter at diæt alene havde svigtet, viste:

- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for samtlige diabetesrelaterede komplikationer i metformingruppen (29,8 hændelser/1.000 patientår) vs diæt alene (43,3 hændelser/1.000 patientår),  $p=0,0023$ , og vs de kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapi grupper (40,1 hændelser/1.000 patientår),  $p=0,0034$ ,
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for diabetesrelateret mortalitet: Metformin 7,5 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1.000 patientår,  $p=0,017$ ,
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for total mortalitet: Metformin 13,5 hændelser/1.000 patientår vs diæt alene 20,6 hændelser/1.000 patientår, ( $p=0,011$ ), og vs de kombinerede sulfonylurinstof/insulinmonoterapi grupper 18,9 hændelser/1.000 patientår ( $p=0,021$ ),
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: Metformin 11 hændelser/1.000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1.000 patientår, ( $p=0,01$ ).

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Jentadueto i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med type 2-diabetes (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Bioækvivalensstudier hos raske frivillige viste, at Jentadueto-kombinationstabletterne (linagliptin/metformin) er bioækvivalente med samtidig administration af linagliptin og metformin som separate tabletter.

Indtagelse af Jentadueto 2,5/1.000 mg ved måltider medførte ingen ændring i den samlede eksponering for linagliptin. Med metformin var der ingen ændring i AUC. Metformins gennemsnitlige maksimale serumkoncentration var dog reduceret med 18 % ved indtagelse sammen med føde. En forsinkelse på 2 timer til den maksimale serumkoncentration blev observeret for metformin efter indtagelse i forbindelse med føde. Disse ændringer har sandsynligvis ikke klinisk betydning.

De efterfølgende oplysninger afspejler de farmakokinetiske egenskaber for de enkelte aktive stoffer i Jentadueto.

### Linagliptin

Linagliptins farmakokinetik er udførligt undersøgt hos raske frivillige og hos type 2-diabetespatienter. Efter oral administration af en 5 mg dosis til enten raske frivillige eller patienter absorberes linagliptin hurtigt, og maksimal plasmakoncentration (median  $T_{max}$ ) blev opnået 1,5 time efter indtagelsen.

Plasmakoncentrationen af linagliptin aftager tre-fasisk med en lang, terminal halveringstid (terminal halveringstid for linagliptin på mere end 100 timer), som overvejende er relateret til linagliptins mætbare, tætte binding til DPP-4, uden at bidrage til akkumuleringen af det aktive stof. Efter oral administration af gentagne doser linagliptin 5 mg er den effektive halveringstid for akkumulering af linagliptin ca. 12 timer. Efter administration af 5 mg linagliptin én gang dagligt opnåedes *steady state* plasmakoncentration efter tredje dosis. Efter administration af 5 mg doser ved *steady state* var plasma-AUC for linagliptin ca. 33 % højere i forhold til den første dosis. Intra- og intervariationskoefficienter for linagliptins AUC var lave (henholdsvis 12,6 % og 28,5 %). På grund af den koncentrationsafhængige binding af linagliptin til DPP-IV var linagliptins farmakokinetik ikke lineær vurderet på baggrund af total AUC. Linagliptins total-plasma-AUC steg ikke dosisproportionalt, mens stigningen i AUC for ubundet linagliptin stort set var dosisproportional. Linagliptins farmakokinetik hos raske frivillige og type 2-diabetes-patienter var generelt ens.

### *Absorption*

Linagliptins absolutte biotilgængelighed var ca. 30 %. Samtidig indtagelse af et måltid med højt fedtindhold og linagliptin, forlængede tiden til at opnå  $C_{max}$  med 2 timer og sænkede  $C_{max}$  med 15 %, men der blev ikke observeret nogen påvirkning af  $AUC_{0-72h}$ . Der forventes ingen klinisk relevante virkninger af ændringer i  $C_{max}$  og  $T_{max}$ , og linagliptin kan indtages med eller uden mad.

### *Fordeling*

På grund af vævsbinding var det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 5 mg linagliptin hos raske frivillige ca. 1.110 liter, hvilket antyder, at linagliptin har en udtalt vævsfordeling. Plasmaproteinbindingen af linagliptin var koncentrationsafhængig og faldt fra ca. 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved  $\geq 30$  nmol/l, hvilket afspejler, at bindingen til DPP-4 blev mættet med stigende koncentrationer af linagliptin. Ved høje koncentrationer, hvor DPP-4 var fuldt mættet, var 70-80 % af linagliptin bundet til andre plasmaproteiner end DPP-4, og 20-30 % var ubundet i plasma.

### *Biotransformation*

Efter en oral [ $^{14}C$ ]-linagliptin 10 mg dosis blev ca. 5 % af radioaktiviteten udskilt med urinen. Metabolisering spiller en underordnet rolle i eliminationen af linagliptin. En hovedmetabolit med en relativ eksponering på 13,3 % af linagliptin-dosis ved *steady state* blev påvist. Denne er farmakologisk inaktiv og bidrager derfor ikke til linagliptins hæmmende aktivitet over for plasma-DPP-4.

### *Elimination*

Efter administration af en oral dosis [ $^{14}C$ ]-linagliptin til raske frivillige blev ca. 85 % af den indgivne radioaktivitet udskilt gennem fæces (80 %) eller urin (5 %) inden for 4 dage efter doseringen. Renal clearance ved *steady state* var ca. 70 ml/min.

### *Nedsat nyrefunktion*

Ved *steady state* var linagliptin-eksponeringen sammenlignelig hos patienter med let nedsat nyrefunktion og raske frivillige. Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion sås en moderat øget eksponering på ca. 1,7 gange sammenlignet med kontrolgruppen. Eksponeringen hos type 2-diabetes-patienter med svært nedsat nyrefunktion var ca. 1,4 gange højere sammenlignet med type 2-diabetes-patienter med normal nyrefunktion. Estimeret AUC ved *steady state* for linagliptin hos patienter med ESRD var sammenlignelig med patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion. Linagliptin forventes ikke at blive udskilt i en terapeutisk signifikant grad ved hæmodialyse eller peritonealdialyse. Det anbefales ikke at justere dosis af linagliptin hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor kan behandling med linagliptin fortsætte i form af en enkelt tablet ved den samme totale daglige dosis på 5 mg, hvis behandling med Jentaduo seponeres på grund af evidens for nedsat nyrefunktion.

### *Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med let, moderat og svært nedsat leverfunktion (i henhold til Child-Pugh-klassifikationen), var den gennemsnitlige AUC og  $C_{\max}$  sammenlignelig med raske, matchende kontrolpersoner efter indgivelse af multiple doser af linagliptin 5 mg.

### *Body Mass Index (BMI)*

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data, havde BMI ikke nogen klinisk relevant indvirkning på linagliptins farmakokinetik. De kliniske studier før markedsføringstilladelsen er gennemført hos personer med et BMI op til 40 kg/m<sup>2</sup>.

### *Køn*

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data, havde køn ikke nogen klinisk relevant indvirkning på linagliptins farmakokinetik.

### *Ældre*

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data, havde alder ikke nogen klinisk relevant indflydelse på linagliptins farmakokinetik. Ældre (65 til 80 år, den ældste patient var 78 år) og yngre havde sammenlignelige plasmakoncentrationer af linagliptin. Trough værdien af linagliptin blev også målt hos ældre (alder  $\geq 70$  år) med type 2-diabetes i et 24 ugers fase III studie. Plasmakoncentrationen af linagliptin var inden for samme interval, som tidligere set hos yngre type 2-diabetikere.

### *Pædiatrisk population*

Et pædiatrisk fase 2-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken af 1 mg og 5 mg linagliptin hos børn og unge i alderen  $\geq 10$  til  $< 18$  år med type 2 diabetes mellitus. Det observerede farmakokinetiske og farmakodynamiske respons var i overensstemmelse med responset hos voksne personer. Linagliptin 5 mg var bedre end 1 mg hvad angår minimumsværdi for DPP-4-hæmning (72 % vs. 32 %,  $p = 0,0050$ ) og der blev observeret en numerisk større reduktion hvad angår justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* i HbA1c (-0,63 % vs. -0,48 %, ikke-signifikant). På grund af det begrænsede datasæt skal resultaterne fortolkes med forsigtighed.

### *Etnisk oprindelse*

Baseret på en sammensat analyse af tilgængelige farmakokinetiske data, herunder patienter af kaukasisk, latinamerikansk, afrikansk og asiatisk oprindelse fandtes, at etnisk oprindelse ikke havde tydelig indvirkning på plasmakoncentrationerne af linagliptin. Desuden fandt man i fase I-studier, at linagliptins farmakokinetiske karakteristika var ens hos japanske, kinesiske og kaukasiske raske frivillige og afroamerikanske type 2-diabetes-patienter.

## Metformin

### *Absorption*

Efter en oral dosis metformin, nås  $T_{\max}$  efter 2,5 timer. Den absolutte biotilgængelighed for en 500 mg eller 850 mg metformintablet er ca. 50-60 % hos raske frivillige. Efter en oral dosis var den ikke-absorberede fraktion i fæces 20-30 %.

Efter oral administration er absorptionen af metformin mætbar og ufuldstændig. Det antages, at farmakokinetikken for absorption af metformin er non-lineær.

Ved de anbefalede metformindoser og doseringsregimer nås *steady state* plasmakoncentrationer inden for 24-48 timer og er generelt under 1 mikrogram/ml. I kontrollerede kliniske studier oversteg metformins maksimale plasmakoncentrationer ( $C_{\max}$ ) ikke 5 mikrogram/ml, selv ved maksimale doser.

Mad mindsker graden af og forsinket i mindre omfang absorptionen af metformin. Efter indtagelse af en dosis på 850 mg blev der observeret en 40 % lavere maksimal plasmakoncentration, 25 % fald i AUC (areal under kurven) og en forlængelse af tiden til maksimal plasmakoncentration på 35 minutter. Den kliniske relevans af disse fald kendes ikke.



### *Fordeling*

Plasmaproteinbindingen er ubetydelig. Metformin fordeler sig i erythrocytter. Maksimum for blod er lavere end maksimum for plasma og fremkommer på ca. samme tidspunkt. De røde blodlegemer udgør sandsynligvis et sekundært fordelingsrum. Det gennemsnitlige fordelingsvolumen (Vd) lå på 63-276 l.

### *Biotransformation*

Metformin udskilles uændret i urinen. Der er ikke fundet metabolitter hos mennesker.

### *Elimination*

Metformins renale clearance er  $> 400$  ml/min, hvilket tyder på, at metformin elimineres ved glomerulær filtration og tubulær sekretion. Efter en oral dosis er den tilsyneladende terminale halveringstid ca. 6,5 timer.

Når nyrefunktionen er nedsat, er den renale clearance nedsat i forhold til kreatinins, og derfor er halveringstiden for elimination forlænget, hvilket fører til øgede niveauer af metformin i plasma.

### *Pædiatrisk population*

Studie af enkelt dosis: Efter administration af enkelt doser på 500 mg metformin har pædiatriske patienter fremvist den samme farmakokinetiske profil som den, der er observeret hos raske voksne.

Studie med multiple doser: Data er begrænset til ét studie. Efter gentagen administration af doser på 500 mg 2 gange dagligt i 7 dage hos pædiatriske patienter var den maksimale plasmakoncentration ( $C_{max}$ ), og systemisk eksponering ( $AUC_{0-t}$ ) reduceret med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetikere, der modtog gentagne doser på 500 mg 2 gange dagligt i 14 dage. Dette er af begrænset klinisk relevans, da doseringen titreres individuelt, baseret på glykæmisk kontrol.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

### Linagliptin plus metformin

Generelle toksikologiske studier i rotter, der varede op til 13 uger, blev udført med samtidig administration af linagliptin og metformin. Den eneste observerede interaktion mellem linagliptin og metformin var, at kropsvægten ikke steg i samme grad. Ved AUC-eksponeringsniveauer op til henholdsvis 2 og 23 gange human eksponering, blev der ikke observeret anden additiv toksicitet forårsaget af kombinationen af linagliptin og metformin.

Et embryo-føtal udviklingsstudie i drægtige rotter indikerede ingen forekomst af en teratogen virkning, der kan tilskrives samtidig administration af linagliptin og metformin ved AUC-eksponeringsniveauer op til henholdsvis 4 og 30 gange human eksponering.

### Linagliptin

Lever, nyrer og mave-tarm-kanalen var de primære målorganer for toksisk påvirkning hos mus og rotter efter gentagne doser af linagliptin på mere end 300 gange den humane eksponering.

I rotter blev der set påvirkning af reproduktive organer, thyroidea og lymfoide organer ved en eksponering på mere end 1.500 gange den humane eksponering. Stærke pseudo-allergiske reaktioner blev observeret i hunde ved mellemstore doser og medførte sekundært kardiovaskulære forandringer, som blev anset for at være hunde-specifikke. Lever, nyrer, mave, reproduktive organer, thymus, milt og lymfeknuder var målorganer for toksicitet i cynomolgusaber ved en eksponering på mere end 450 gange den humane eksponering. Ved en eksponering på mere end 100 gange den humane eksponering var irritation af mavesækken det primære fund i disse aber.

Linagliptin og dets hovedmetabolit viste ikke genotoksisk potentiale.

2-årige, orale carcinogenicitetsstudier i rotter og mus viste ikke evidens for carcinogenicitet hos rotter eller hanmus. En signifikant højere forekomst af maligne lymfomer set i hanmus ved den højeste dosis ( $> 200$  gange human eksponering), betragtes ikke som relevant for mennesker (forklaring: ikke-behandlingsrelateret, men skyldes baggrundsincidens med stor variabilitet). Studierne giver ikke anledning til bekymring for carcinogenicitet hos mennesker.

NOAEL (no observed adverse effect level) for fertilitet, tidlig fosterudvikling og teratogenicitet i rotter blev sat til > 900 gange den humane eksponering. NOAEL for toksicitet i moderdyret, embryo-føtal toksicitet og toksicitet i afkommet hos rotter var 49 gange den humane eksponering. Der blev ikke observeret teratogene virkninger i kaniner ved > 1.000 gange den humane eksponering. Et NOAEL på 78 gange den humane eksponering blev udledt for embryo-føtal toksicitet i kaniner, og NOAEL for toksicitet i moderdyret var 2,1 gange den humane eksponering. Det anses derfor for usandsynligt, at linagliptin påvirker reproduktionen ved terapeutiske doser hos mennesker.

#### Metformin

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpstoffer**

#### Tabletterne:

Arginin  
Copovidon  
Magnesiumstearat  
Majsstivelse  
Kolloid vandfri silica

#### Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

##### Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Talcum  
Gul jernoxid (E172)  
Rød jernoxid (E172)  
Propylenglycol

#### Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

##### Filmovertræk

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Talcum  
Rød jernoxid (E172)  
Propylenglycol

### **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

#### Bliester

Opbevares i den originale blister for at beskytte mod fugt.

## Beholder

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

- Pakningsstørrelser: 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 og 120 x 1 filmovertrukne tabletter og multipakninger med 120 (2 pakninger af 60 x 1), 180 (2 pakninger af 90 x 1) og 200 (2 pakninger af 100 x 1) filmovertrukne tabletter. Tabletterne er i perforerede enkeltdosisblistre. Blistrene består af henholdsvis en PVC/polychlorotrifluorethylen/PVC side og en aluminiumsfolie side.
- Højdensitetspolyethylen (HDPE)-beholder med plastskruelukning, en tætningspakning (aluminium-polyesterfolielaminat) og silicagel-tørrekapsel. Pakningsstørrelser på 14, 60 og 180 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

Jentaducto 2.5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter  
EU/1/12/780/001 (10 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/002 (14 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/003 (28 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/004 (30 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/005 (56 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/006 (60 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/007 (84 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/008 (90 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/009 (98 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/010 (100 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/011 (120 x 1 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/012 (14 filmovertrukne tabletter, beholder)  
EU/1/12/780/013 (60 filmovertrukne tabletter, beholder)  
EU/1/12/780/014 (180 filmovertrukne tabletter, beholder)  
EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) filmovertrukne tabletter)  
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) filmovertrukne tabletter)

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmovertrukne tabletter

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juli 2012

Dato for seneste fornyelse:

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

22. juni 2017

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

Tilskudsstatus: Generelt tilskud

Udleveringsgruppe: B

Pris: Dagsaktuel pris findes på [www.medicinpriser.dk](http://www.medicinpriser.dk)