



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/353951/2016
EMA/H/C/002279

EPAR kopsavilkums plašākai sabiedrībai

Jentaducto

linagliptīns/metformīna hidrochlorīds

Šis ir Eiropas Publiskā novērtējuma ziņojuma (EPAR) kopsavilkums par *Jentaducto*. Tajā ir paskaidrots, kā Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) novērtēja šīs zāles, pirms sniegt pozitīvu atzinumu par reģistrācijas apliecības piešķiršanu un ieteikumus par *Jentaducto* lietošanu.

Kas ir *Jentaducto*?

Jentaducto ir zāles, kas satur aktīvās vielas linagliptīnu un metformīna hidrochlorīdu. Tās ir pieejamas tabletēs (2,5 mg/850 mg un 2,5 mg/1000 mg).

Kāpēc lieto *Jentaducto*?

Jentaducto lieto pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu, lai uzlabotu glikozes (cukura) līmeņa kontroli asinīs. To lieto papildus diētai un fiziskām aktivitātēm šādā veidā:

- — pacientiem, kuru stāvokli nevar pietiekami kontrolēt, lietojot tikai metformīnu (diabēta zāles);
- — pacientiem, kuri jau lieto linagliptīna un metformīna kombināciju atsevišķi kā tabletes;
- — kombinācijā ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu (vēl vienu diabēta zāļu veidu) pacientiem, kuriem nav apmierinošas kontroles, lietojot šīs zāles un metformīnu.

Šīs zāles var iegādāties tikai pret recepti.

Kā lieto *Jentaducto*?

Jentaducto lieto divas reizes dienā. Lietojamās tabletes stiprums ir atkarīgs no citu diabēta zāļu devas, ko pacients lietojis iepriekš. Ja *Jentaducto* lieto kopā ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu, šo zāļu devu var būt nepieciešams samazināt, lai izvairītos no hipoglikēmijas (zema cukura līmeņa asinīs).

Maksimālā dienas deva ir 5 mg linagliptīna un 2000 mg metformīna. Lai izvairītos no metformīna izraisītiem kuņģa darbības traucējumiem, *Jentaducto* jālieto kopā ar ēdienu.



Kā Jentadueto darbojas?

2. tipa cukura diabēts ir slimība, kuras gadījumā aizkuņģa dziedzeris nesintezē pietiekami daudz insulīna, lai kontrolētu glikozes līmeni asinīs, vai kad organisms nespēj insulīnu izmantot efektīvi. Katrai *Jentadueto* aktīvajai vielai – linagliptīnam un metformīna hidrochlorīdam – ir atšķirīgs iedarbības veids.

Linagliptīns ir dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP 4) inhibitors. Tas darbojas, bloķējot "inkretīnu" hormonu sadalīšanos organismā. Šie hormoni tiek atbrīvoti pēc ēšanas un stimulē insulīna veidošanos aizkuņģa dziedzerī. Paldzinot inkretīnu hormonu iedarbību, linagliptīns stimulē izteiktāku insulīna sintēzi aizkuņģa dziedzerī, kad glikozes līmenis asinīs ir augsts. Linagliptīns nedarbojas, kad glikozes līmenis asinīs ir zems. Linagliptīns mazina arī aknās sintezēto glikozes daudzumu, palielinot insulīna līmeni un samazinot hormona glikagona līmeni. Kopā šie procesi mazina glikozes līmeni asinīs un palīdz kontrolēt 2. tipa cukura diabētu. Linagliptīns ir reģistrēts Eiropas Savienībā (ES) ar nosaukumu *Trajenta* kopš 2011. gada.

Metformīns darbojas, galvenokārt nomācot glikozes sintēzi un samazinot tās uzsūkšanos zarnās. Metformīns ir pieejams ES kopš 20. gadsimta 50. gadiem.

Abu aktīvo vielu darbības rezultātā mazinās glikozes līmenis asinīs, un tas palīdz kontrolēt 2. tipa cukura diabētu.

Kā noritēja Jentadueto izpēte?

Uzņēmums iesniedza četrus pētījumus ar linagliptīnu rezultātus pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuros salīdzināja vienu reizi dienā lietotu 5 mg linagliptīnu ar placebo (fiktīvu ārstēšanu), un šie rezultāti tika izmantoti, lai apstiprinātu *Trajenta* Eiropas Savienībā. Pētījumos novēroja linagliptīna efektivitāti, lietojot to atsevišķi (503 pacientiem), kombinācijā ar metformīnu (701 pacientam), ar metformīnu un sulfonilurīnvielu (1058 pacientiem) vai citām diabēta zālēm – pioglitazonu (389 pacientiem).

Tika veikts pētījums, iesaistot 791 pacientu ar 2. tipa cukura diabētu, kurā divas reizes dienā lietota linagliptīna un metformīna kombinācija tika salīdzināta ar atsevišķu metformīna, linagliptīna vai placebo lietošanu. Linagliptīnu lietoja pa 2,5 mg divas reizes dienā kombinētas terapijas ietvaros un pa 5 mg vienu reizi dienā, lietojot to atsevišķi. Metformīnu deva 500 mg vai 1000 mg divas reizes dienā gan kombinētas terapijas ietvaros, gan lietojot atsevišķi.

Turpmākais pētījums tika veikts, iekļaujot 491 pacientu ar 2. tipa cukura diabētu, kuri metformīnu lietoja divas reizes dienā, tam pievienojot placebo vai linagliptīna 2,5 mg divas reizes dienā vai 5 mg vienu reizi dienā. Pētījumā salīdzināja efektivitāti linagliptīna pievienošanai metformīnam šādos veidos, jo metformīns ir jālieto vismaz divas reizes dienā.

Tika veikts arī pētījums, iesaistot 1040 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, kurā pacienti, kas lietoja 5 mg linagliptīnu un insulīnu kopā ar metformīnu, tika salīdzināti ar pacientiem, kas lietoja placebo kopā ar insulīnu un metformīnu.

Visos pētījumos galvenais iedarbīguma radītājs bija par glikēto hemoglobīnu (HbA1c) dēvētas vielas līmeņa pārmaiņas asinīs pēc 24 ārstēšanas nedēļām. Tas raksturo, cik labi ir kontrolēts glikozes līmenis asinīs.

Kādas bija *Jentaduet* priekšrocības šajos pētījumos?

Pētījumi ar linagliptīnu parādīja, ka HbA1c līmeņa samazināšanā tas bija iedarbīgāks par placebo. Lietojot to atsevišķi, linagliptīns deva 0,46 vienību samazinājumu, salīdzinot ar 0,22 vienību pieaugumu. Lietojot kombināciju, linagliptīns ar metformīnu deva 0,56 vienību samazinājumu, salīdzinot ar 0,10 vienību pieaugumu; linagliptīns ar metformīnu plus sulfonilurīnviela deva 0,72 vienību samazinājumu, salīdzinot ar 0,1 vienības samazinājumu.

Pētījums ar linagliptīna un metformīna kombināciju parādīja, ka tā ir iedarbīgāka HbA1c līmeņa samazināšanā par šo zāļu atsevišķu lietošanu, kā arī par placebo. Šī kombinācija deva 1,22 vienību samazinājumu, kad lietoja 500 mg metformīna un 1,59 vienību samazinājumu, kad lietoja 1000 mg metformīna. To salīdzināja ar 0,45 samazinājumu, lietojot atsevišķi linagliptīnu, 0,64 atsevišķi 500 mg metformīna, 1,07 atsevišķi 1000 mg metformīna un 0,13 samazinājumu ar placebo.

Pētījums, kurā aplūkoja linagliptīna 2,5 mg devas divas reizes dienā vai 5 mg devas vienu reizi dienā pievienošanu metformīnam, uzrādīja līdzīgu HbA1c līmeņa samazinājumu, salīdzinot ar placebo (attiecīgi 0,74 un 0,8 vienības vairāk nekā ar placebo).

Pētījums, kurā aplūkoja linagliptīna kombināciju ar metformīnu un insulīnu, parādīja, ka šī kombinācija ir iedarbīgāka HbA1c līmeņa samazināšanā par insulīna un metformīna kombināciju (ar linagliptīnu novēroja 0,77 % samazinājumu salīdzinājumā ar 0,10 % samazinājumu ar placebo).

Kāds risks pastāv, lietojot *Jentaduet*?

Visbiežāk novērotā blakusparādība linagliptīna un metformīna kombinācijai bija caureja (aptuveni 2 % pacientu, līdzīgā skaitā novērota arī pacientiem, kuri lietoja metformīnu ar placebo). Kad linagliptīns un metformīns tika doti kopā ar sulfonilurīnvielu vai insulīnu, visbiežākā blakusparādība bija hipoglikēmija, ko novēroja vairāk nekā 1 no 10 pacientiem. Pilns visu *Jentaduet* izraisīto blakusparādību saraksts ir atrodams zāļu lietošanas instrukcijā.

Jentaduet nedrīkst lietot pacientiem, kuriem ir:

- diabētiskā ketoacidoze vai stāvoklis pirms diabētiskās komas (bīstamas diabēta komplikācijas);
- vidēji vai smagi samazināta nieru funkcija vai akūti stāvokļi, kas varētu ietekmēt nieres, piemēram, dehidratācija, smaga infekcija vai šoks;
- slimība, kuras rezultātā var samazināties skābekļa piegāde organisma audos (piemēram pacientiem, kuriem tiek ārstēta sirds nepietiekamības saasināšanās, kuri nesēn ir piedzīvojuši trieku, kuriem ir elpošanas traucējumi vai kuriem strauji pazeminās asinsspiediens);
- aknu darbības traucējumi, alkoholisms vai alkohola izraisīta intoksikācija.

Pilns ierobežojumu saraksts ir atrodams zāļu lietošanas instrukcijā.

Kāpēc *Jentaduet* tika apstiprinātas?

CHMP secināja, ka linagliptīna un metformīna kombinācija ir bijusi iedarbīga HbA1c līmeņa samazināšanā un linagliptīna 2,5 mg devas lietošana divas reizes dienā bija tikpat iedarbīga kā 5 mg deva, ko lietoja vienu reizi dienā, kas ES ir apstiprināts lietošanai gan atsevišķi, gan kombinācijā ar metformīnu, gan ar metformīna un sulfonilurīnvielas vai insulīna kombināciju. CHMP atzīmēja, ka fiksētu devu kombinācijas varētu palielināt varbūtību pacientiem savas zāles lietot pareizi. Attiecībā uz blakusparādībām, Komiteja uzskatīja, ka kopumā novērotais risks nedaudz pārsniedz placebo gadījumā

novēroto risku. Tādēļ CHMP nolēma, ka *Jentaducto* ieguvumi pārsniedz to izraisīto risku, un ieteica izsniegt šo zāļu reģistrācijas apliecību.

Kas tiek darīts, lai nodrošinātu nekaitīgu un efektīvu *Jentaducto* lietošanu?

Lai nodrošinātu iespējami nekaitīgu *Jentaducto* lietošanu, ir izstrādāts riska pārvaldības plāns. Pamatojoties uz šo plānu, *Jentaducto* zāļu aprakstā ietverta drošuma informācija, kā arī lietošanas instrukcija, tostarp attiecīgi piesardzības pasākumi, kas jāievēro veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem.

Cita informācija par *Jentaducto*

Eiropas Komisija 2012. gada 20. jūlijā izsniedza *Jentaducto* reģistrācijas apliecību, kas derīga visā Eiropas Savienībā.

Pilns *Jentaducto* EPAR teksts ir atrodams aģentūras tīmekļa vietnē: ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports. Plašāka informācija par ārstēšanu ar *Jentaducto* pieejama zāļu lietošanas instrukcijā (kas arī ir EPAR daļa) vai sazinoties ar ārstu vai farmaceitu.

Šo kopsavilkumu pēdējo reizi atjaunināja 5.2016.