



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

EPAR-samenvatting voor het publiek

Jentadueto

linagliptine/metforminehydrochloride

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Jentadueto. Het geeft uitleg over de aanpak van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) bij de beoordeling van het geneesmiddel, een proces dat tot doel heeft een positief advies voor vergunningverlening en aanbevelingen voor de gebruiksvoorwaarden van Jentadueto vast te stellen.

Wat is Jentadueto?

Jentadueto is een geneesmiddel dat de werkzame stoffen linagliptine en metforminehydrochloride bevat. Het middel is verkrijgbaar in de vorm van tabletten (2,5 mg/850 mg en 2,5 mg/1 000 mg).

Wanneer wordt Jentadueto voorgeschreven?

Jentadueto wordt gebruikt bij volwassenen met type 2-diabetes om de bloedglucosespiegels (bloedsuikerspiegels) beter onder controle te kunnen houden. Het middel wordt gebruikt als aanvulling op dieet en lichaamsbeweging in de volgende gevallen:

- bij patiënten bij wie de bloedglucosespiegel niet voldoende gereguleerd kan worden met metformine (een middel tegen diabetes) alleen;
- bij patiënten die al een combinatie van linagliptine en metformine als aparte tabletten gebruiken;
- in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline (andere middelen tegen diabetes) bij patiënten bij wie de ziekte niet voldoende onder controle wordt gehouden met deze middelen en metformine.

Dit geneesmiddel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar.



Hoe wordt Jentaduetto gebruikt?

Jentaduetto wordt tweemaal daags ingenomen. De sterkte van de te gebruiken tablet is afhankelijk van de dosis van de andere geneesmiddelen die de patiënt eerder tegen diabetes innam. Als Jentaduetto wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, moet de dosis van deze middelen mogelijk worden verlaagd om hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegels) te voorkomen.

De maximale dosis is 5 mg linagliptine en 2 000 mg metformine per dag. Jentaduetto moet met voedsel worden ingenomen om maagproblemen door metformine te verlichten.

Hoe werkt Jentaduetto?

Type 2-diabetes is een ziekte waarbij de alvleesklier niet genoeg insuline aanmaakt om de glucosespiegel in het bloed te reguleren of het lichaam niet in staat is de aangemaakte insuline effectief te gebruiken. De werkzame stoffen in Jentaduetto, linagliptine en metforminehydrochloride, verschillen in werkingsmechanisme.

Linagliptine is een dipeptidylpeptidase-4-remmer (DPP-4-remmer). Deze stof blokkeert de afbraak van 'incretinehormonen' in het lichaam. Incretinehormonen worden na een maaltijd afgegeven en stimuleren de alvleesklier om insuline te produceren. Doordat linagliptine de werking van incretinehormonen in het bloed verlengt, stimuleert het de alvleesklier om meer insuline aan te maken wanneer de bloedglucosespiegels hoog zijn. Linagliptine werkt niet wanneer de bloedglucosespiegel laag is. Linagliptine verlaagt ook de hoeveelheid door de lever aangemaakte glucose, doordat het de insulinespiegels verhoogt en de spiegels van het hormoon glucagon verlaagt. Samen verlagen deze processen de bloedglucosespiegels en helpen ze type 2-diabetes onder controle te houden. Linagliptine is sinds 2011 in de Europese Unie (EU) toegelaten onder de naam Trajenta.

Metformine werkt hoofdzakelijk door de glucoseproductie te remmen en de absorptie van glucose in de darmen te verlagen. Metformine is in de EU sinds de jaren 1950 verkrijgbaar.

Doordat beide werkzame stoffen de bloedglucosespiegels verlagen, kan type 2-diabetes beter onder controle worden gehouden.

Hoe is Jentaduetto onderzocht?

De firma overlegde de resultaten van vier onderzoeken met linagliptine onder patiënten met type 2-diabetes, die werden gebruikt ter ondersteuning van de goedkeuring van Trajenta in de EU en waarin linagliptine in een dosis van 5 mg eenmaal per dag werd vergeleken met placebo (een schijnbehandeling). In de onderzoeken werd gekeken naar de werkzaamheid van linagliptine als afzonderlijke behandeling (503 patiënten), in combinatie met metformine (701 patiënten), met metformine plus een sulfonylureumderivaat (1 058 patiënten) of met pioglitazon, een ander geneesmiddel tegen diabetes (389 patiënten).

Er werd nog een ander onderzoek uitgevoerd onder 791 patiënten met type 2-diabetes, waarin de tweemaal daags toegediende combinatie van linagliptine plus metformine werd vergeleken met alleen metformine, alleen linagliptine of placebo. Linagliptine werd gegeven in een tweemaal daagse dosis van 2,5 mg bij de combinatiebehandeling en in een eenmaal daagse dosis van 5 mg bij de enkelvoudige behandeling. Metformine werd gegeven in een tweemaal daagse dosis van 500 mg of 1 000 mg bij zowel de combinatie- als de enkelvoudige behandeling.

In een ander onderzoek werd bij 491 patiënten met diabetes type 2 die tweemaal daags metformine gebruikten, placebo of linagliptine in een tweemaal daagse dosis van 2,5 mg of een eenmaal daagse dosis van 5 mg toegevoegd aan hun behandeling. In het onderzoek werden de effecten van het op deze manieren toevoegen van linagliptine aan metformine vergeleken omdat metformine ten minste tweemaal daags moet worden ingenomen.

In nog een ander onderzoek onder 1 040 patiënten met diabetes type 2 werd behandeling met 5 mg linagliptine in combinatie met insuline en metformine vergeleken met behandeling met placebo in combinatie met insuline en metformine.

In alle onderzoeken was de voornaamste graadmeter voor de werkzaamheid de verandering in de bloedspiegels van de stof geglycosyleerde (versuikerde) hemoglobine (HbA1c) na 24 weken behandeling. Dit geeft een indicatie van hoe goed de bloedglucosespiegel onder controle wordt gehouden.

Welke voordelen bleek Jentadueto tijdens de studies te hebben?

Uit de studies met linagliptine bleek dat deze stof werkzamer was dan placebo in het verlagen van de HbA1c-spiegels. Linagliptine als afzonderlijke behandeling gaf een verlaging met 0,46 punten tegenover een verhoging met 0,22 punten bij gebruik van placebo. Als combinatiebehandeling gaf linagliptine met metformine een verlaging met 0,56 punten tegenover een verhoging met 0,10 punten; linagliptine met metformine plus een sulfonylureumderivaat gaf een verlaging met 0,72 punten tegenover 0,10 punten.

Uit de studie met de combinatie van linagliptine en metformine bleek dat deze werkzamer was dan alleen linagliptine of metformine en dan placebo in het verlagen van de HbA1c-spiegels. De combinatiebehandeling gaf een verlaging van 1,22 punten wanneer metformine werd gegeven in een dosis van 500 mg en een verlaging van 1,59 punten bij metformine in een dosis van 1 000 mg. Een verlaging van 0,45 punten werd bereikt met de behandeling met enkel linagliptine, -0,64 punten met de behandeling met enkel 500 mg metformine, -1,07 punten met enkel 1 000 mg metformine en -0,13 punten met een placebo.

De studie waarin de toevoeging van tweemaal daags 2,5 mg of eenmaal daags 5 mg linagliptine aan metformine werd bekeken, liet een soortgelijke verlaging van de HbA1c-spiegels zien vergeleken met placebo (respectievelijk 0,74 en 0,80 punten meer dan placebo).

Uit de studie naar linagliptine in combinatie met metformine en insuline bleek dat deze combinatie werkzamer was voor het verlagen van de HbA1c-spiegels dan de combinatie van insuline en metformine (met linagliptine was er sprake van een verlaging met 0,77 punten, tegenover een verlaging met 0,10 punten met placebo).

Welke risico's houdt het gebruik van Jentadueto in?

De meest voorkomende bijwerking van de combinatie van linagliptine plus metformine was diarree (waargenomen bij ongeveer 2% van de patiënten, met een vergelijkbaar percentage bij patiënten die metformine plus placebo gebruikten). Wanneer linagliptine en metformine werden gebruikt met een sulfonylureumderivaat of insuline, was hypoglykemie de meest voorkomende bijwerking (waargenomen bij meer dan 1 op de 10 patiënten). Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen van Jentadueto.

Jentadueto mag niet worden gebruikt bij patiënten met:

- diabetische ketoacidose of precoma diabeticum (gevaarlijke complicaties van diabetes);
- een matig of ernstig verminderde nierfunctie of zich snel ontwikkelende aandoeningen die de nieren kunnen aantasten, zoals uitdroging, ernstige infectie of shock;
- een aandoening die zou kunnen leiden tot een verminderde toevoer van zuurstof naar lichaamsweefsels (bijvoorbeeld bij patiënten die behandeld worden voor een zich verergerend hartfalen, patiënten die onlangs een hartaanval hebben gehad, die problemen hebben met ademen of wier bloeddruk sterk daalt);
- ontoereikende leverfunctie of problemen met alcoholisme of alcoholvergiftiging.

Zie de bijsluiter voor de volledige beschrijving van de beperkende voorwaarden.

Waarom is Jentaducto goedgekeurd?

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de combinatie van linagliptine en metformine werkzaam is gebleken wat betreft het verlagen van de HbA1c-spiegels en dat tweemaal daags 2,5 mg linagliptine even werkzaam is als eenmaal daags 5 mg, wat de in de EU goedgekeurde dosis is voor gebruik als afzonderlijke behandeling en in combinatie met metformine en met metformine plus een sulfonylureumderivaat of insuline. Het CHMP merkte op dat vaste dosiscombinaties de kans kunnen verhogen dat patiënten hun geneesmiddel goed innemen. Wat betreft de bijwerkingen was het Comité van oordeel dat de waargenomen risico's in het algemeen slechts iets groter waren dan die van placebo. Het CHMP heeft daarom geconcludeerd dat de voordelen van Jentaducto groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van dit middel.

Welke aanvullende maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Jentaducto te waarborgen?

Om een zo veilig en doeltreffend mogelijk gebruik van Jentaducto te waarborgen, is een risicobeheerplan opgesteld. Op basis van dit plan is in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter van Jentaducto veiligheidsinformatie opgenomen, onder andere over de gepaste voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten moeten nemen.

Overige informatie over Jentaducto

De Europese Commissie heeft op 20 juli 2012 een in de hele Europese Unie geldige vergunning voor het in de handel brengen van Jentaducto verleend.

Het volledige EPAR voor Jentaducto is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Jentaducto.

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 05-2016.