

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte  
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Oval, bikonveks, lys oransje, filmdrasjert tablett på 19,2 mm x 9,4 mm, merket med "D2/850" på den ene siden og firmalogoen på den andre siden.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

Oval, bikonveks, lys rosa, filmdrasjert tablett på 21,1 mm x 9,7 mm, merket med "D2/1000" på den ene siden og firmalogoen på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Jentaducto er indisert til voksne med diabetes mellitus type 2, som tillegg til diett og mosjon, for å forbedre glykemisk kontroll:

- hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med den maksimale tolererte dosen av metformin alene
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, inkludert insulin, hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin og disse legemidlene
- hos pasienter som allerede er behandlet med en kombinasjon av linagliptin og metformin som separate tabletter

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om forskjellige kombinasjoner).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

*Voksne med normal nyrefunksjon (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Dosering av antihyperglykemisk behandling med Jentaducto skal tilpasses individuelt på grunnlag av pasientens pågående behandlingsregime, effekt og tolerabilitet, samtidig som den maksimalt anbefalte daglige dosen på 5 mg linagliptin pluss 2000 mg metforminhydroklorid ikke må overskrides.

*Pasienter som ikke er adekvat kontrollert ved maksimal tolererbar dose metformin som monoterapi*  
For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med metformin alene, skal vanlig startdose av Jentadueto tilføre linagliptin i doser på 2,5 mg to ganger daglig (5 mg total daglig dose), i tillegg til den metformindosen som allerede tas.

*Pasienter som bytter fra samtidig administrering av linagliptin og metformin*

Hos pasienter som bytter fra samtidig administrering av linagliptin og metformin skal Jentadueto initieres i samme dose som allerede tas av linagliptin og metformin.

*Pasienter som ikke er adekvat kontrollert ved kombinasjonsbehandling med maksimal tolererbar dose av metformin og et sulfonylureapreparat*

Dosen med Jentadueto skal tilføre linagliptin i doser på 2,5 mg to ganger daglig (5 mg total daglig dose) og en metformindose lik den dosen som allerede tas. Når linagliptin pluss metforminhydroklorid benyttes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat, kan en lavere dose sulfonylurea være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

*Pasienter som ikke er adekvat kontrollert ved kombinasjonsbehandling med insulin og maksimal tolererbar dose av metformin*

Dosen med Jentadueto skal tilføre linagliptin i doser på 2,5 mg to ganger daglig (5 mg total daglig dose) og en metformindose lik den dosen som allerede tas. Når linagliptin pluss metforminhydroklorid benyttes i kombinasjon med insulin, kan en lavere dose insulin være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

For ulike doser av metformin, er Jentadueto tilgjengelig i styrker på 2,5 mg linagliptin pluss 850 mg metforminhydroklorid og 2,5 mg linagliptin pluss 1000 mg metforminhydroklorid.

### Spesielle pasientgrupper

#### *Eldre*

Siden metformin elimineres via nyrene skal Jentadueto brukes med forsiktighet ved økende alder. Monitorering av nyrefunksjonen er nødvendig som et ledd i forebygging av metforminassosiert laktacidose, spesielt hos eldre (se pkt. 4.3 og 4.4). Klinisk erfaring hos pasienter > 80 år er begrenset, og forsiktighet bør utvises ved behandling av denne populasjonen.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Jentadueto er tilgjengelig, bør enkeltkomponenter brukes i stedet for fastdose-kombinasjonen.

Tabell 1: Dosering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Maksimal daglig dose er 3000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering
45-59	Maksimal daglig dose er 2000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Ingen dosejustering
30-44	Maksimal daglig dose er 1000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Ingen dosejustering
< 30	Metformin er kontraindisert	Ingen dosejustering

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Jentaducto er ikke anbefalt til pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av virkestoffet metformin (se pkt. 4.3 og 5.2). Klinisk erfaring med Jentaducto hos pasienter med nedsatt leverfunksjon mangler.

#### **Pediatrik populasjon**

Sikkerhet og effekt av Jentaducto hos barn og ungdom mellom 0 og 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Jentaducto skal tas to ganger daglig i forbindelse med måltider for å redusere gastrointestinale bivirkninger assosiert med metformin.

Alle pasienter skal fortsette med sin diett, med et karbohydratinntak som er jevnt fordelt over hele dagen. Overvektige pasienter skal fortsette med sin energifattige diett.

Dersom en dose glemmes, bør dosen tas så snart pasienten husker det. Imidlertid må det ikke tas en dobbelt dose på én gang. I slike tilfeller skal den glemte dosen utelates.

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min)
- Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som: dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk
- Sykdom som kan forårsake vevshypoksi (spesielt akutt sykdom eller forverring av kronisk sykdom) som: dekompensert hjertesvikt, respirasjonssvikt, nylig myokardinfarkt, sjokk
- Nedsatt leverfunksjon, akutt alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.5)

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Generelt

Jentaducto skal ikke brukes av pasienter med diabetes type 1.

##### Hypoglykemi

Når linagliptin ble lagt til et sulfonylureapreparat, med metformin som basisbehandling, var forekomsten av hypoglykemi økt sammenlignet med placebo.

Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi. Forsiktighet bør derfor utvises når Jentaduetto brukes i kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin. En reduksjon av sulfonylureadosen eller insulin dosen kan vurderes (se pkt. 4.2).

Hypoglykemi er ikke identifisert som en bivirkning av linagliptin, metformin eller linagliptin og metformin sammen. I kliniske studier var hyppigheten av hypoglykemi like lav hos pasienter som fikk linagliptin i kombinasjon med metformin som ved metformin alene.

#### Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis.

Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ( $< 7,35$ ), økt laktatnivå i plasma ( $> 5$  mmol/l) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

#### Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

#### Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med GFR  $< 30$  ml/min, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3.

#### Hjertefunksjon

Pasienter med hjertesvikt har større risiko for hypoksi og nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med stabil kronisk hjertesvikt kan Jentaduetto brukes med regelmessig monitorering av hjerte- og nyrefunksjonen. Jentaduetto er kontraindisert hos pasienter med akutt og ustabil hjertesvikt (se pkt. 4.3).

#### Kirurgi

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

#### Eldre

Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter  $\geq 80$  år (se pkt. 4.2).

### Endringer i klinisk status hos pasienter med tidligere kontrollert diabetes type 2

Siden Jentaduetto inneholder metformin, skal pasienter som har godt kontrollert diabetes type 2 på Jentaduetto, og som utvikler unormale laboratorieverdier eller klinisk sykdom (spesielt vag eller vanskelig definerbar sykdom), evalueres umiddelbart for tegn på ketoacidose eller laktacidose. Evalueringen skal inkludere serumelektrolytter og ketoner, blodglukose, og hvis indisert, pH i blodet, laktat, pyruvat og metforminnivå. Dersom acidose i den ene eller andre formen oppstår skal Jentaduetto seponeres umiddelbart og andre egnede korrigerende tiltak iverksettes.

### Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere er blitt forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Etter markedsføring av linagliptin har det kommet spontane bivirkningsrapporter på akutt pankreatitt. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt, bør Jentaduetto seponeres; ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen med Jentaduetto ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

### Bulløs pemfigoid

Etter markedsføring har bulløs pemfigoid vært rapportert hos pasienter som tar linagliptin. Jentaduetto skal seponeres ved mistanke om bulløs pemfigoid.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Imidlertid har slike studier blitt gjennomført med de individuelle virkestoffene, dvs. linagliptin og metformin. Samtidig administrering av multiple doser linagliptin og metformin endret ikke farmakokinetikken til hverken linagliptin eller metformin i betydelig grad hos friske frivillige og pasienter.

### Linagliptin

#### *Vurdering av interaksjoner in vitro*

Linagliptin er en svak kompetitiv og svak til moderat mekanismebasert hemmer av CYP-isoenzym CYP3A4, men hemmer ikke andre CYP-isoenzymmer. Det er ikke en induktor av CYP-isoenzymmer.

Linagliptin er et P-glykoproteinsubstrat og hemmer P-glykoproteinmediert transport av digoksin med lav potens. Basert på disse resultatene og interaksjonsstudier *in vivo*, vurderes det som usannsynlig at linagliptin vil forårsake interaksjoner med andre P-gp-substrater.

#### *Vurdering av interaksjoner in vivo*

### Effekt av andre legemidler på linagliptin

Kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på at risikoen for klinisk relevante interaksjoner ved samtidig bruk av andre legemidler er lav.

#### Metformin:

Samtidig administrering av multiple doser av 850 mg metforminhydroklorid tre ganger daglig med 10 mg linagliptin én gang daglig endret ikke farmakokinetikken til linagliptin hos friske personer i klinisk relevant grad.

#### Sulfonylureapreparater:

Farmakokinetikken til 5 mg linagliptin ved steady state ble ikke endret ved samtidig administrering av en enkeltdose på 1,75 mg glibenklamid (glyburid).

#### Ritonavir:

Samtidig administrering av en oral enkeltdose på 5 mg linagliptin og multiple orale doser 200 mg ritonavir, en potent hemmer av P-glykoprotein og CYP3A4, økte AUC og  $C_{max}$  for linagliptin med henholdsvis ca. to og tre ganger. Ubundet konsentrasjon, som vanligvis er mindre enn 1 % ved terapeutisk dose av linagliptin, økte 4-5 ganger etter samtidig administrering med ritonavir. Simulering av steady state plasmakonsentrasjoner av linagliptin med og uten ritonavir indikerte at økt eksponering

ikke vil være assosiert med en økt akkumulering. Disse endringene i farmakokinetikken til linagliptin ble ikke vurdert som klinisk relevante. Klinisk relevante interaksjoner forventes derfor ikke med andre P-glykoprotein/CYP3A4-hemmere.

#### Rifampicin:

Flere samtidige administreringer av 5 mg linagliptin med rifampicin, en potent induktor av P-glykoprotein og CYP3A4, resulterte i henholdsvis 39,6 % og 43,8 % reduksjon i linagliptin AUC og  $C_{max}$  ved steady state, og ca. 30 % reduksjon i DPP-4hemming ved minimum. Full effekt av linagliptin i kombinasjon med sterke P-glykoproteininduktorer vil muligens ikke oppnås, særlig ikke ved langtidsadministrering. Samtidig administrering med andre potente induktor av P-glykoprotein og CYP3A4, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin, har ikke vært undersøkt.

#### Effekt av linagliptin på andre legemidler

I kliniske studier, som er beskrevet nedenfor, hadde linagliptin ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glibenklamid, simvastatin, warfarin, digoksin eller orale prevensjonsmidler, noe som gir *in vivo* evidens for en lav tendens til å gi legemiddelinteraksjoner med substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein og organisk kationisk transportør (OCT).

#### Metformin:

Samtidig administrering av multiple daglige doser av 10 mg linagliptin med 850 mg metforminhydroklorid et OCT-substrat, hadde ingen relevant effekt på farmakokinetikken til metformin hos friske personer. Linagliptin er derfor ikke en hemmer av OCT-mediert transport.

#### Sulfonylureapreparater:

Samtidig administrering av multiple orale doser av 5 mg linagliptin og en oral enkeltdose på 1,75 mg glibenklamid (glyburid) resulterte i en klinisk ikke relevant reduksjon på 14 % av både AUC og  $C_{max}$  for glibenklamid. Siden glibenklamid i hovedsak metaboliseres av CYP2C9, støtter disse dataene også konklusjonen om at linagliptin ikke er en CYP2C9-hemmer. Det forventes ikke interaksjoner av klinisk betydning med andre sulfonylureapreparater (som f. eks. glipizid, tolbutamid og glimepirid) som, i likhet med glibenklamid, først og fremst elimineres av CYP2C9.

#### Digoksin:

Samtidig administrering av multiple daglige doser av 5 mg linagliptin og flere doser av 0,25 mg digoksin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til digoksin hos friske personer. Linagliptin er derfor ikke en hemmer av P-glykoproteinmediert transport *in vivo*.

#### Warfarin:

Multiple daglige doser av 5 mg linagliptin endret ikke farmakokinetikken til S(-)- eller R(+)-warfarin, et CYP2C9-substrat, administrert som en enkeltdose.

#### Simvastatin:

Multiple daglige doser av linagliptin hadde minimal effekt på steady state farmakokinetikken til simvastatin, et sensitivt CYP3A4-substrat, hos friske personer. Etter administrering av en supratherapeutisk dose på 10 mg linagliptin samtidig med 40 mg simvastatin daglig i 6 dager, var plasma AUC for simvastatin økt med 34 % og plasma  $C_{max}$  med 10 %.

#### Orale prevensjonsmidler:

Samtidig administrering med 5 mg linagliptin endret ikke steady state farmakokinetikken til levonorgestrel eller etinyløstradiol.

#### Metformin

##### *Kombinasjoner som krever forsiktighet*

Glukokortikoider (gitt systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har vesentlig hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres om dette, og det bør foretas hyppigere blodsuktermålinger, spesielt ved oppstart av behandling med slike legemidler. Det kan være nødvendig å justere dosen av det

antihyperglykemiske legemidlet under behandlingen med det andre legemidlet og ved seponering av dette.

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksigenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

*Samtidig bruk anbefales ikke*

#### Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

#### Joderte kontrastmidler

Jentaducto må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Bruk av linagliptin er ikke undersøkt hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

En begrenset mengde data tyder på at bruk av metformin hos gravide kvinner ikke er forbundet med økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ingen skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Prekliniske reproduksjonsstudier indikerer ingen additiv teratogen effekt som kan tilskrives samtidig administrering av linagliptin og metformin.

Jentaducto skal ikke brukes under graviditet. Dersom pasienten planlegger å bli gravid, eller blir gravid, skal behandlingen med Jentaducto avbrytes og byttes til insulinbehandling så snart som mulig, for å senke risikoen for medfødte misdannelser assosiert med unormale blodglukosenivåer.

### Amming

Dyrestudier har vist at både metformin og linagliptin skilles ut i melk hos diegivende rotter. Metformin skilles ut i morsmelk hos mennesker i små mengder. Det er ikke kjent om linagliptin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Jentaducto skal avsluttes/avstås fra.

### Fertilitet

Effekten av Jentaducto på human fertilitet er ikke undersøkt. Ingen skadelige effekter på fertilitet er observert hos hann- eller hunnrotter som er blitt gitt linagliptin (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Jentaducto har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid skal pasienter gjøres oppmerksomme på risikoen for hypoglykemi når Jentaducto brukes i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler kjent for å forårsake hypoglykemi (f.eks. sulfonylureapreparater).

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av linagliptin 2,5 mg to ganger daglig (eller dets bioekvivalent på 5 mg én gang daglig) i kombinasjon med metformin har blitt undersøkt hos over 6800 pasienter med diabetes mellitus type 2. I placebokontrollerte studier ble mer enn 1800 pasienter behandlet med den terapeutiske dosen på 2,5 mg linagliptin to ganger daglig (eller dets bioekvivalent på 5 mg linagliptin én gang daglig) i kombinasjon med metformin i  $\geq 12/24$  uker.



I den samlede analysen av de syv placebokontrollerte studiene, var samlet forekomst av bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med placebo og metformin tilsvarende som sett for linagliptin 2,5 mg og metformin (54,3 % og 49,0 %). Seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger var sammenlignbar for pasienter som fikk placebo og metformin, og for pasienter som ble behandlet med linagliptin og metformin (3,8 % og 2,9 %).

Den hyppigst rapporterte bivirkningen av linagliptin pluss metformin var diaré (1,6 %), med tilsvarende hyppighet som for metformin pluss placebo (2,4 %).

Hypoglykemi kan oppstå når Jentaducto administreres sammen med sulfonylurea ( $\geq 1$  tilfelle per 10 pasienter).

#### Tabellarisk oversikt over bivirkninger

Bivirkninger rapportert i alle kliniske studier med linagliptin+metformin alene eller som tillegg til annen basisbehandling med antidiabetika er vist under, sortert etter organklassesystem.

Bivirkningene er listet etter organklassesystem og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), eller svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk linagliptin+metformin alene eller som tilleggsbehandling til andre antidiabetika (frekvenser identifisert fra samlede analyser av placebokontrollerte studier) i kliniske studier og etter markedsføring

<b>Organklasser</b> Bivirkning	<b>Bivirkninger etter behandlingsregime linagliptin pluss metformin</b>	<b>Bivirkninger etter behandlingsregime linagliptin pluss metformin pluss sulfonylurea</b>	<b>Bivirkninger etter behandlingsregime linagliptin pluss metformin pluss insulin***</b>	<b>Bivirkninger etter behandlingsregime linagliptin pluss metformin pluss empagliflozin</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>				
Nasofaryngitt	mindre vanlig	ikke kjent	mindre vanlig	ikke kjent
<b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>				
<i>Hypersensitivitet</i> (f.eks. bronkial hyperreaktivitet)	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	ikke kjent
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>				
Hoste	mindre vanlig	ikke kjent	mindre vanlig	ikke kjent
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>				
Nedsatt appetitt	mindre vanlig	ikke kjent	ikke kjent	ikke kjent
Diaré	vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	ikke kjent
Kvalme	mindre vanlig	mindre vanlig	vanlig	ikke kjent
Pankreatitt	ikke kjent	ikke kjent	mindre vanlig	ikke kjent
Oppkast	mindre vanlig	mindre vanlig	ikke kjent	mindre vanlig
Forstoppelse			mindre vanlig	
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>				
Leverfunksjonsforstyrrelser			mindre vanlig	
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>				
Hypoglykemi		svært vanlig		
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>				
Angioødem*	sjelden			
Urtikaria*	sjelden			
Utslett*	mindre vanlig			
Pruritus	mindre vanlig	mindre vanlig	mindre vanlig	ikke kjent
Bulløs pemfigoid*	ikke kjent			
<b>Undersøkelser</b>				
Økning i blodamylase	mindre vanlig	mindre vanlig	ikke kjent	mindre vanlig

<b>Organklasser</b> Bivirkning	<b>Bivirkninger etter behandlingsregime linagliptin pluss metformin</b>	<b>Bivirkninger etter behandlingsregime linagliptin pluss metformin pluss sulfonyleurea</b>	<b>Bivirkninger etter behandlingsregime linagliptin pluss metformin pluss insulin***</b>	<b>Bivirkninger etter behandlingsregime linagliptin pluss metformin pluss empagliflozin</b>
Økning i lipase**	vanlig			

\* Basert på erfaring etter markedsføring, inkluderer linagliptin+metformin placebokontrollerte studier med bakgrunn: sulfonyleurea, insulin +/- orale antidiabetika og empagliflozin

\*\*Basert på økning av lipase > 3x øvre referanseverdi observert i kliniske studier

\*\*\*Frekvens er beregnet fra et samlet datasett på 549 pasienter

#### *Tilleggsinformasjon for de enkelte virkestoffene*

Bivirkninger som tidligere er rapportert for ett av de individuelle virkestoffene kan potensielt være bivirkninger også for Jentadueto, selv om de ikke er observert i kliniske studier med dette legemidlet.

Metformin:

Kjente bivirkninger av metformin som ikke har vært rapportert hos pasienter som fikk Jentadueto er listet opp i tabell 3.

Tabell 3 Bivirkninger rapportert hos pasienter som har fått metformin\* monoterapi og som ikke er observert hos pasienter som får Jentadueto

<b>Organklasser</b> Bivirkning	<b>Bivirkninger etter behandlingsregime metformin monoterapi</b>
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Laktacidose	svært sjelden
Vitamin B12-mangel	svært sjelden
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Smaksforstyrrelse	vanlig
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>	
Abdominale smerter	svært vanlig
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>	
Hepatitt	svært sjelden
<b>Hud- og underhudssykdommer</b>	
Hudreaksjoner slik som erytem, urtikaria	svært sjelden

\* Se SPC for metformin for tilleggsinformasjon

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

##### *Hypoglykemi*

I én studie ble linagliptin gitt som tillegg til metformin pluss sulfonyleurea. Når linagliptin og metformin ble administrert i kombinasjon med en sulfonyleurea, var hypoglykemi den hyppigst rapporterte bivirkningen (linagliptin pluss metformin pluss sulfonyleurea 23,9 % og 16,0 % for placebo pluss metformin pluss sulfonyleurea).

Når linagliptin og metformin ble administrert i kombinasjon med insulin var hypoglykemi den hyppigst rapporterte bivirkningen, men forekom med en sammenlignbar frekvens når placebo og metformin ble kombinert med insulin (linagliptin pluss metformin pluss insulin 29,5 % og 30,9 % for placebo pluss metformin pluss insulin) med en lav frekvens av alvorlige episoder (1,5 % og 0,9 %).

### *Andre bivirkninger*

Gastrointestinale sykdommer slik som kvalme, oppkast, diaré og nedsatt appetitt (tabell 2), og abdominale smerter (tabell 3), forekommer oftest under oppstart av behandling med Jentadueto eller metforminhydroklorid, og går spontant over i de fleste tilfeller. For å forebygge, anbefales det at Jentadueto tas som 2 daglige doser i forbindelse med eller etter måltid. En langsom økning i dosen kan også forbedre gastrointestinal tolerabilitet.

Langtidsbehandling med metformin har vært assosiert med redusert vitamin B12-opsorpsjon (tabell 3) som i svært sjeldne tilfeller kan føre til klinisk signifikant vitamin B12-mangel (f.eks. megaloblastanemi).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

### Linagliptin

I kontrollerte kliniske studier med friske personer ble enkeltdoser på opptil 600 mg linagliptin (ekvivalent med 120 ganger anbefalt dose) ikke forbundet med en doseavhengig økning av bivirkninger. Det er ingen erfaring med doser over 600 mg hos mennesker.

### Metformin

Hypoglykemi har ikke vært sett med metforminhydrokloriddoser på opptil 85 g, selv om laktacidose har oppstått under slike omstendigheter. Store overdoser av metforminhydroklorid eller tilstedeværelse av samtidige risikofaktorer kan føre til laktacidose. Laktacidose er en medisinsk nødsituasjon og krever behandling på sykehus. Den mest effektive metoden for å fjerne laktat og metforminhydroklorid er hemodialyse.

### Behandling

Ved overdose er det fornuftig å benytte vanlig støttebehandling, f. eks. å fjerne uabsorbert materiale fra gastrointestinaltrakten, benytte klinisk overvåkning og iverksette kliniske tiltak om nødvendig.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av orale blodglukosesenkende midler, ATC-kode: A10B D11.

Jentadueto kombinerer to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre den glykemiske kontrollen hos pasienter med diabetes type 2: linagliptin, en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hemmer, og metforminhydroklorid, som tilhører klassen biguanider.

### Linagliptin

#### *Virkningsmekanisme*

Linagliptin er en hemmer av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4), et enzym som er involvert i inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP (glukagonlignende peptid-1, glukoseavhengig insulinotrop polypeptid). Disse hormonene blir raskt brutt ned av enzymet DPP-4. Begge inkretinhormonene er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostasen. Inkretiner skiller ut på et lavt basalt nivå gjennom dagen, og nivåene øker umiddelbart etter inntak av mat. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av glukose i blodet. Videre reduserer også GLP-1 glukagonsekresjon fra alfaceller i pankreas, noe som resulterer i redusert hepatisk glukosefrigjøring. Linagliptin bindes svært effektivt til DPP-4 på

en reversibel måte og fører dermed til en langvarig økning og forlengelse av aktivt nivå av inkretin. Avhengig av glukosenivået øker linagliptin insulinsekresjonen og senker glukagonsekresjonen, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen. Linagliptin bindes selektivt til DPP-4 og viser *in vitro* en > 10 000 ganger selektivitet *versus* DPP-8 eller DPP-9aktivitet.

### Metformin

#### *Virkningsmekanisme*

Metforminhydroklorid er et biguanid med antihyperglykemiske effekter som reduserer både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og gir derfor ikke hypoglykemi.

Metforminhydroklorid kan utøve sin effekt via 3 mekanismer:

- (1) reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen
- (2) ved å øke insulinsensitiviteten i muskler, noe som forbedrer perifert glukoseopptak og -utnyttelse
- (3) og ved å forsinke glukoseabsorpsjon fra tarmen.

Metforminhydroklorid stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase. Metforminhydroklorid øker transportkapasiteten til alle kjente typer membranglukosetransportører (GLUTer).

Hos mennesker har metforminhydroklorid gunstige effekter på lipidmetabolismen, uavhengig av sin effekt på glykemi. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier av middels eller lang varighet: metforminhydroklorid reduserer totalkolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivåer.

#### *Klinisk effekt og sikkerhet*

#### Linagliptin som tilleggsbehandling til metformin

Effekt og sikkerhet av linagliptin i kombinasjon med metformin hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på metformin monoterapi ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 24-ukers varighet. Linagliptin i tillegg til metformin ga signifikant forbedring av HbA1c (-0,64 % endring sammenlignet med placebo), fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 8 %. Linagliptin ga også signifikant forbedring av fastende plasmaglukose (FPG) med -21,1 mg/dl og 2-timers postprandial glukose (PPG) med -67,1 mg/dl sammenlignet med placebo. I tillegg oppnådde en større andel pasienter målet for HbA1c på < 7,0 % (28,3 % for linagliptin *versus* 11,4 % for placebo). Observerte forekomst av hypoglykemi hos pasienter behandlet med linagliptin var tilsvarende som med placebo. Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene.

I en 24-ukers placebokontrollert faktoriell studie på startbehandling, ga linagliptin 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med metformin (500 mg eller 1000 mg to ganger daglig) signifikant forbedring i glykemiske parametere sammenlignet med hvert av legemidlene som monoterapi, som oppsummert i tabell 4 (gjennomsnittlig baseline HbA1c 8,65 %).

Tabell 4: Glykemiske parametere ved siste besøk (24-ukers studie) for linagliptin og metformin alene og i kombinasjon hos pasienter med diabetes mellitus type 2, ikke tilstrekkelig kontrollert på diett og fysisk aktivitet

	Placebo	Linagliptin 5 mg én gang daglig <sup>1</sup>	Metformin HCl 500 mg to ganger daglig	Linagliptin 2,5 mg to ganger daglig <sup>1</sup> + Metformin HCl 500 mg to ganger daglig	Metformin HCl 1000 mg to ganger daglig	Linagliptin 2,5 mg to ganger daglig <sup>1</sup> + Metformin HCl 1000 mg to ganger daglig
<b>HbA1c (%)</b>						
Antall pasienter	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Baseline (gjennomsnitt)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % KI)	--	-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)
Pasienter (n, %) oppnådd HbA1c < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pasienter (%) mottatt blodsukkersenkende tilleggsbehandling	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>FPG (mg/dl)</b>						
Antall pasienter	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Baseline (gjennomsnitt)	203	195	191	199	191	196
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % KI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

<sup>1</sup>Total daglig dose linagliptin er lik 5 mg

Gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c fra baseline var generelt høyere for pasienter med høyere HbA1c-verdier ved baseline. Effekten på plasmalipider var generelt nøytral. Reduksjon i kroppsvekt ved kombinasjon av linagliptin og metformin var omtrent som for metformin alene eller placebo. Det var ingen endring i vekt fra baseline hos pasienter som ble behandlet med linagliptin alene. Forekomsten av hypoglykemi var lik på tvers av behandlingsgruppene (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % og linagliptin 2,5 mg pluss metformin to ganger daglig 1,4 %).

Effekt og sikkerhet av linagliptin 2,5 mg to ganger daglig *versus* 5 mg én gang daglig i kombinasjon med metformin hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på metformin monoterapi ble evaluert i en dobbeltblind placebokontrollert studie av 12 ukers varighet. Linagliptin 5 mg én gang daglig og 2,5 mg to ganger daglig ga sammenlignbare (KI: -0,07, 0,19) signifikante HbA1c-reduksjoner på -0,80 % (fra baseline 7,98 %) og -0,74 % (fra baseline 7,96 %) sammenlignet med placebo. Den observerte forekomsten av hypoglykemi hos pasienter behandlet med linagliptin var omtrent som for placebo. Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene.

#### Linagliptin som tilleggsbehandling til en kombinasjon av metformin og sulfonylurea

Det ble utført en placebokontrollert studie på 24 ukers varighet for å evaluere effekt og sikkerhet av linagliptin 5 mg sammenlignet med placebo, hos pasienter som ikke ble tilfredsstillende behandlet med en kombinasjon av metformin og et sulfonylureapreparat. Linagliptin ga signifikant forbedring i HbA1c, (-0,62 % endring sammenlignet med placebo) fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 8,14 %. Linagliptin viste også signifikant forbedring i andel pasienter som oppnådde målet for HbA1c på < 7 %

(31,2 % for linagliptin *versus* 9,2 % for placebo), og forbedring i fastende plasmaglukose (FPG), med en reduksjon på -12,7 mg/dl sammenlignet med placebo. Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene.

#### Linagliptin som tilleggsbehandling til en kombinasjon av metformin og empagliflozin

Hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin og empagliflozin (10 mg (n = 247) eller 25 mg (n = 217)), ga 24 ukers tilleggsbehandling med linagliptin 5 mg en justert gjennomsnittlig HbA1c-reduksjon fra baseline på henholdsvis -0,53 % (signifikant forskjell fra tilleggsbehandling med placebo -0,32 % (95 % KI -0,52, -0,13)) og -0,58 % (signifikant forskjell fra tilleggsbehandling med placebo -0,47 % (95 % KI -0,66; -0,28)). En statistisk signifikant større andel pasienter med baseline HbA1c  $\geq$  7,0 % og behandlet med linagliptin 5 mg nådde et målsatt HbA1c på  $<$  7 % sammenlignet med placebo.

#### Linagliptin i kombinasjon med metformin og insulin

Effekt og sikkerhet av linagliptin (5 mg én gang daglig) i tillegg til insulin med eller uten metformin ble evaluert i en placebokontrollert studie over 24-uker. 83 % av pasientene tok metformin i kombinasjon med insulin i denne studien. Linagliptin i kombinasjon med metformin pluss insulin ga signifikant forbedring i HbA1c i denne subgruppen med -0,68 % (KI: -0,78; -0,57) justert gjennomsnittlig endring fra baseline (gjennomsnittlig baseline HbA1c 8,28 %) sammenlignet med placebo i kombinasjon med metformin pluss insulin. Det var ingen betydningsfull endring fra baseline i kroppsvekt i noen av gruppene.

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

I en studie hvor effekt og sikkerhet ble sammenlignet ved tillegg av linagliptin 5 mg eller glimepirid (gjennomsnittlig dose 3 mg) hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll ved metformin monoterapi, var gjennomsnittlig reduksjon i HbA1c -0,16 % med linagliptin (gjennomsnittlig baseline HbA1c 7,69 %) og -0,36 % med glimepirid (gjennomsnittlig baseline HbA1c 7,69 %) med en gjennomsnittlig behandlingsforskjell på 0,20 % (97,5 % KI: 0,09, 0,299). Forekomsten av hypoglykemi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lavere enn i glimepiridgruppen (36,1 %). Pasienter behandlet med linagliptin viste en signifikant gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt fra baseline sammenlignet med en signifikant vektøkning hos pasienter som fikk glimepirid (-1,39 versus + 1,29 kg).

#### Linagliptin som tilleggsbehandling hos eldre (alder $\geq$ 70 år) med type 2 diabetes

Effekt og sikkerhet av linagliptin hos eldre (alder  $\geq$  70 år) med type 2 diabetes ble undersøkt i en dobbeltblind studie over 24 uker. Pasientene fikk metformin og/eller sulfonylurea og/eller insulin som underliggende behandling. Dosene av underliggende antidiabetisk behandling ble holdt stabile de første 12 ukene, deretter var justeringer tillatt. Linagliptin ga signifikant forbedring av HbA1c (-0,64 % endring sammenlignet med placebo etter 24 uker) fra en gjennomsnittlig baseline HbA1c på 7,8 %. Linagliptin viste også en signifikant forbedring av fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med placebo. Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene.

I en samlet analyse av eldre (alder  $\geq$  70 år) pasienter med type 2 diabetes (n=183) som fikk både metformin og basal insulin som underliggende behandling, ga linagliptin i kombinasjon med metformin pluss insulin signifikant bedring av HbA1c parametre med -0,81 % (KI -1,01; -0,61) justert gjennomsnittlig endring fra baseline (gjennomsnittlig baseline HbA1c 8,13 %) sammenlignet med placebo i kombinasjon med metformin pluss insulin.

#### Kardiovaskulær risiko

I en prospektiv meta-analyse av uavhengig vurderte kardiovaskulære hendelser fra 19 kliniske studier (varigheten varierte fra 18 uker til 24 måneder) med 9459 pasienter med type 2 diabetes viste at linagliptin ikke var forbundet med en økning i kardiovaskulær risiko. Det primære endepunktet, som var sammensatt av forekomst eller tid til første forekomst av kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag eller hospitalisering for ustabil angina, var ikke signifikant lavere for linagliptin versus kombinasjonen av aktive sammenligningspreparater og placebo [Hazard ratio 0,78 (95 % konfidensintervall 0,55; 1,12)]. Totalt var det 60 primære hendelser for linagliptin og 62 for sammenligningspreparatene. Det er til dags dato ingen bevis for økt kardiovaskulær risiko, men antall

hendelser i de kliniske studiene utelukker en sikker konklusjon. Kardiovaskulære hendelser var imidlertid likt for linagliptin og placebo (1,03 % med linagliptin *versus* 1,35 % med placebo).

### Metformin

Den prospektive, randomiserte (UKPDS) studien har fastslått den langsiktige nytten av intensiv blodglukosekontroll ved diabetes type 2. Analyse av resultatene for overvektige pasienter som ble behandlet med metformin etter at diett alene viste seg å være utilstrekkelig, viser:

- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for enhver diabetesrelatert komplikasjon i metformingruppen (29,8 hendelser/1000 pasientår) i forhold til diett alene (43,3 hendelser/1000 pasientår),  $p=0,0023$ , og i forhold til de sammenslåtte gruppene med sulfonylurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1000 pasientår),  $p=0,0034$ ,
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 hendelser/1000 pasientår, diett alene 12,7 hendelser/1000 pasientår,  $p=0,017$ ,
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for total mortalitet: metformin 13,5 hendelser/1000 pasientår, i forhold til diett alene 20,6 hendelser/1000 pasientår ( $p=0,011$ ), og i forhold til de sammenslåtte gruppene med sulfonylurea og insulin monoterapi 18,9 hendelser/1000 pasientår ( $p=0,021$ )
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for myokardinfarkt: metformin 11 hendelser/1000 pasientår, diett alene 18 hendelser/1000 pasientår ( $p=0,01$ )

### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Jentaducto i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved type 2 diabetes (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Bioekvivalensstudier med friske personer viste at Jentaducto (linagliptin/metforminhydroklorid) kombinasjonstabletter er bioekvivalente med samtidig administrering av linagliptin og metforminhydroklorid som individuelle tabletter.

Administrering av Jentaducto 2,5/1000 mg sammen med mat resulterte ikke i endret total eksponering for linagliptin. Det var ingen endringer i AUC for metformin. Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon for metformin ble imidlertid redusert med 18 % ved administrering sammen med mat. En forsinkelse på 2 timer til maksimal serumkonsentrasjon ble observert for metformin ved inntak etter et måltid. Disse endringene har sannsynligvis ikke klinisk betydning.

Følgende informasjon viser de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Jentaducto.

### Linagliptin:

Farmakokinetikken til linagliptin har blitt omfattende karakterisert hos friske personer og hos pasienter med diabetes type 2. Linagliptin ble hurtig absorbert etter oral administrering av en dose på 5 mg hos friske frivillige eller pasienter. Maksimal plasmakonsentrasjon (median  $T_{max}$ ) ble oppnådd 1,5 timer etter dosering.

Plasmakonsentrasjonen av linagliptin avtar på en trifasisk måte med en lang terminal halveringstid (terminal halveringstid for linagliptin er mer enn 100 timer), noe som i hovedsak skyldes den mettbare, sterke bindingen av linagliptin til DPP-4, og som ikke bidrar til akkumuleringen av virkestoffet. Effektiv halveringstid for akkumulering av linagliptin, bestemt ved gjentatt oral dosering av 5 mg linagliptin, er ca. 12 timer. Ved dosering av 5 mg linagliptin én gang daglig ble steady state plasmakonsentrasjon oppnådd med den tredje dosen. Plasma AUC for linagliptin økte med ca. 33 % etter 5 mg doser ved steady state sammenlignet med den første dosen. Koeffisientene for intraindividuell og interindividuell variasjon for AUC for linagliptin var små (henholdsvis 12,6 % og 28,5 %). På grunn av den konsentrasjonsavhengige bindingen av linagliptin til DPP-4, er farmakokinetikken til linagliptin basert



på total eksponering, ikke lineær; total plasma AUC for linagliptin økte faktisk mindre enn doseproporsjonalt, mens ubundet AUC økte tilnærmet doseproporsjonalt. Farmakokinetikken til linagliptin var generelt tilsvarende hos friske personer og hos pasienter med type 2 diabetes.

#### *Absorpsjon*

Den absolutte biotilgjengeligheten til linagliptin er ca. 30 %. Samtidig administrering av linagliptin og et fettrikt måltid forlenget tiden for å nå  $C_{max}$  med 2 timer og senket  $C_{max}$  med 15 %, men det ble ikke observert påvirkning av  $AUC_{0-72h}$ . Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av endringer i  $C_{max}$  og  $T_{max}$ . Linagliptin kan derfor administreres med eller uten mat.

#### *Distribusjon*

Som et resultat av vevsbinding, er gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ca. 1110 liter ved steady state etter én enkeltdose med 5 mg linagliptin gitt intravenøst til friske personer, noe som indikerer at linagliptin distribueres til vev i stor grad. Plasmaproteinbinding av linagliptin er konsentrasjonsavhengig og avtar fra omtrent 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved  $\geq 30$  nmol/l, noe som reflekterer metning av bindingen til DPP-4 ved økende konsentrasjon av linagliptin. Ved høye konsentrasjoner, og full metning av DPP-4, var 70-80 % av linagliptin bundet til andre plasmaproteiner enn DPP-4 og følgelig var 20-30 % ubundet i plasma.

#### *Biotransformasjon*

Etter en 10 mg oral dose [ $^{14}C$ ] linagliptin, ble ca. 5 % av radioaktiviteten utskilt i urin. Metabolisme spiller en underordnet rolle i eliminasjonen av linagliptin. Det ble påvist én hovedmetabolitt med en relativ eksponering på 13,3 % av linagliptin ved steady state. Denne ble funnet å være farmakologisk inaktiv, og bidrar dermed ikke til den DPP-4-hemmende aktiviteten til linagliptin i plasma.

#### *Eliminasjon*

Etter administrering av en oral dose [ $^{14}C$ ] linagliptin til friske personer, ble ca. 85 % av den administrerte radioaktiviteten eliminert i feces (80 %) eller urin (5 %) innen 4 dager etter dosering. Nyreclearance ved steady state var ca. 70 ml/min.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ved steady state var linagliptineksponeringen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon sammenlignbar med den hos friske personer. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon ble det observert en moderat økning i eksponering på omtrent 1,7 ganger sammenlignet med kontrollen. Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte eksponeringen med 1,4 ganger sammenlignet med pasienter med diabetes mellitus type 2 med normal nyrefunksjon. Beregninger av steady state AUC for linagliptin hos pasienter med ESRD indikerte eksponering sammenlignbar med den hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I tillegg forventes det ikke at linagliptin elimineres i terapeutisk signifikant grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse. Det anbefales ingen dosejusteringer hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Linagliptin kan derfor fortsatt administreres som monoterapi ved samme totale daglige dose på 5 mg dersom Jentaduo seponeres på grunn av tegn på nedsatt nyrefunksjon.

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh klassifikasjon) var gjennomsnittlig AUC og  $C_{max}$  for linagliptin lik den hos friske tilpassede kontroller etter administrering av multiple doser på 5 mg linagliptin.

#### *Kroppsmasseindeks (BMI)*

Kroppsmasseindeks hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til linagliptin basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra fase I og fase II. Kliniske studier utført før markedsføringstillatelse, ble gjort på BMI opptil 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Kjønn*

Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til linagliptin basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra fase I og fase II.

### *Eldre*

Alder hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til linagliptin basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra fase I og fase II. Plasmakonsentrasjonen av linagliptin hos eldre personer (65 til 80 år, den eldste pasienten var 78 år) var sammenlignbar med den hos yngre personer. Linagliptins minimumskonsentrasjoner ble også målt hos eldre (alder  $\geq 70$  år) med diabetes type 2 i en 24-ukers fase III-studie. Linagliptinkonsentrasjonene i denne studien var innenfor verdiområdet som tidligere var observert hos yngre pasienter med type 2 diabetes.

### *Pediatrik populasjon*

Studier for å karakterisere farmakokinetikken til linagliptin hos pediatriske pasienter er ennå ikke utført.

### *Rase*

I en sammensatt analyse av tilgjengelig farmakokinetikkdata, som inkluderte pasienter av kaukasisk, latinamerikansk, afrikansk og asiatisk opprinnelse hadde rase ingen tydelig effekt på plasmakonsentrasjon av linagliptin. I tillegg var de farmakokinetiske egenskapene til linagliptin funnet å være tilsvarende som i fase I studier med japanske, kinesiske og kaukasiske friske frivillige og afroamerikanske pasienter med diabetes type 2.

## Metformin

### *Absorpsjon*

Etter en oral dose metformin blir  $T_{max}$  oppnådd etter 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av en 500 mg eller 850 mg metforminhydrokloridtablett er ca. 50-60 % hos friske personer. Etter en oral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces på 20-30 %.

Etter oral administrering er absorpsjonen av metforminhydroklorid mettbart og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken ved absorpsjon av metforminhydroklorid er ikke-lineær.

Ved anbefalte metforminhydrokloriddoser og -doseringsregimer oppnås steady state plasmakonsentrasjon innen 24-48 timer, og er vanligvis lavere enn 1  $\mu\text{g/ml}$ . I kontrollerte kliniske studier overskred ikke maksimalt plasmanivå av metforminhydroklorid ( $C_{max}$ ) 5  $\mu\text{g/ml}$ , selv ved maksimumsdoser.

Mat reduserer absorpsjonen av metforminhydroklorid, og forsinker også absorpsjonen noe. Etter administrering av en dose på 850 mg ble det observert en 40 % lavere plasmakonsentrasjon, en 25 % reduksjon i AUC (arealet under kurven) og 35 minutter forlengelse av tiden til maksimal plasmakonsentrasjon. Den kliniske relevansen av dette er ukjent.

### *Distribusjon*

Plasmaproteinbinding er ubetydelig. Metforminhydroklorid fordeles i erytrocytter. Maksimal blodkonsentrasjon er lavere enn maksimal plasmakonsentrasjon, og opptrer omtrent samtidig. De røde blodcellene utgjør sannsynligvis et sekundært distribusjonskompartiment. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum ( $V_d$ ) varierte mellom 63-276 l.

### *Biotransformasjon*

Metforminhydroklorid utskilles uendret i urinen. Ingen metabolitter er identifisert hos mennesker.

### *Eliminasjon*

Nyreclearance av metforminhydroklorid er  $> 400$  ml/min, noe som indikerer at metforminhydroklorid blir eliminert ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose er tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid ca. 6,5 timer.

Når nyrefunksjonen er nedsatt reduseres nyreclearance proporsjonalt med kreatininclearance. Dette gjør at eliminasjonshalveringstiden forlenges, noe som medfører økte plasmanivåer av metforminhydroklorid.

### *Pediatrik populasjon*

Enkelddosestudie: Etter enkeltdoser med metforminhydroklorid 500 mg har pediatriske pasienter vist en lignende farmakokinetisk profil som den som er observert hos friske voksne.

Flerdosestudie: Det foreligger kun data fra én studie. Etter gjentatte doser med 500 mg to ganger daglig i 7 dager hos pediatriske pasienter, var maksimal plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) og systemisk eksponering (AUC<sub>0-t</sub>) redusert med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetikere som fikk gjentatte doser med 500 mg to ganger daglig i 14 dager. Siden dosen titreres individuelt basert på glykemisk kontroll, er den kliniske relevansen av dette begrenset.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

### Linagliptin og metformin

Generelle toksisitetstudier med rotter i inntil 13 uker har vært utført med samtidig administrering av linagliptin og metformin. Den eneste observerte interaksjonen mellom linagliptin og metformin var en reduksjon i vektøkning. Ingen additive toksiske effekter forårsaket av kombinasjonen av linagliptin og metformin ble observert ved AUC-eksponeringsnivåer opptil henholdsvis 2 og 23 ganger human eksponering.

En embryoføtal utviklingsstudie med drektige rotter indikerte ingen teratogen effekt knyttet til samtidig administrering av linagliptin og metformin ved AUC-eksponeringsnivåer opptil henholdsvis 4 og 30 ganger human eksponering.

### Linagliptin

Lever, nyrer og gastrointestinaltrakten er de viktigste målorganene for toksisitet hos mus og rotter ved gjentatte doser av linagliptin på mer enn 300 ganger human eksponering.

Hos rotter ble det sett effekter på reproduksjonsorganene, thyroidea og lymfatiske organer ved mer enn 1500 ganger human eksponering. Det ble sett sterke pseudoallergiske reaksjoner hos hund ved middels store doser, noe som sekundært førte til kardiovaskulære endringer. Dette ble ansett som spesifikt for hund. Hos cynomolgusaper var lever, nyrer, mage, reproduksjonsorganer, thymus, milt og lymfeknuter målorganer for toksisitet ved mer enn 450 ganger human eksponering. Ved mer enn 100 ganger human eksponering, var hovedfunnet hos disse apene irritasjon av magen.

Linagliptin og dets hovedmetabolitt viste ikke gentoksisk potensiale.

Karsinogenitetsstudier over 2 år med oral administrering på rotter og mus viste ingen tegn på karsinogenitet hos rotter eller hannmus. En signifikant høyere forekomst av maligne lymfomer kun hos hunnmus ved den høyeste dosen (> 200 ganger human eksponering) anses ikke som relevant for mennesker (forklaring: ikke relatert til behandling, men grunnet høyst varierende bakgrunnsforekomst). Basert på disse studiene, forventes det ikke karsinogenitet hos mennesker.

Nivået for ingen observerte skadelige effekter ("no-observed-adverse-effect-level", NOAEL) på fertilitet, tidlig embryoutvikling og teratogenisitet hos rotte ble satt til > 900 ganger human eksponering. NOAEL for maternal toksisitet-, embryoføtal toksisitet- og toksisitet hos avkom av rotter var 49 ganger human eksponering. Det ble ikke observert teratogene effekter hos kaniner ved > 1000 ganger human eksponering. En NOAEL på 78 ganger human eksponering ble utledet fra embryoføtal toksisitet hos kanin, og for maternal toksisitet var NOAEL 2,1 ganger human eksponering. Det vurderes derfor som usannsynlig at linagliptin påvirker reproduksjonen ved terapeutiske doser hos mennesker.

### Metformin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

#### Tablettkjerne

Arginin

Kopovidon

Magnesiumstearat

Maisstivelse

Silika, kolloidal vannfri

#### Jentaducto 2,5 mg/850 mg tablett, filmdrasjerte

##### *Filmdrasjering*

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Talkum

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

Propylenglykol

#### Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tablett, filmdrasjerte

##### *Filmdrasjering*

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Talkum

Jernoksid, rødt (E172)

Propylenglykol

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

#### Blister

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

#### Boks

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

- Pakningsstørrelser på 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 filmdrasjerte tablett og multipakninger inneholdende 120 (2 pakninger á 60 x 1), 180 (2 pakninger á 90 x 1) og 200 (2 pakninger á 100 x 1) filmdrasjerte tablett i perforerte endoseblistere støpt av PVC/polyklortrifluoretylen/PVC og med deksel av aluminiumsfolie.
- HDPE (High Density Polyethylene)-boks med skruelukk av plast og foring (aluminium polyester folielaminat) og tørkemiddel av silikagel. Pakningsstørrelser på 14, 60 og 180 filmdrasjerte tablett.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

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

### Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletter, filmdrasjerte

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juli 2012

Dato for siste fornyelse:

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER  
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Hellas

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
linagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 x 1 filmdrasjerte tabletter  
14 x 1 filmdrasjerte tabletter  
28 x 1 filmdrasjerte tabletter  
30 x 1 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjerte tabletter  
60 x 1 filmdrasjerte tabletter  
84 x 1 filmdrasjerte tabletter  
90 x 1 filmdrasjerte tabletter  
98 x 1 filmdrasjerte tabletter  
100 x 1 filmdrasjerte tabletter  
120 x 1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/780/001 10 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/002 14 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/003 28 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/004 30 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/005 56 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/006 60 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/007 84 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/008 90 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/009 98 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/010 100 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/011 120 x 1 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletter  
linagliptin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**MULTIPAKNING - MELLOMKARTONG UTEN BLUE BOX – 2,5 MG/850 MG  
FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
linagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.  
90 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.  
100 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) filmdrasjerte tabletter)  
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) filmdrasjerte tabletter)  
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) filmdrasjerte tabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING –  
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 2,5 MG/850 MG  
FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
linagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 pakker á 60 x 1 filmdrasjerte tabletter. Multipakning.  
2 pakker á 90 x 1 filmdrasjerte tabletter. Multipakning.  
2 pakker á 100 x 1 filmdrasjerte tabletter. Multipakning.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) filmdrasjerte tablett)  
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) filmdrasjerte tablett)  
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) filmdrasjerte tablett)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**KARTONG FOR BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
linagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 x 1 filmdrasjerte tabletter  
14 x 1 filmdrasjerte tabletter  
28 x 1 filmdrasjerte tabletter  
30 x 1 filmdrasjerte tabletter  
56 x 1 filmdrasjerte tabletter  
60 x 1 filmdrasjerte tabletter  
84 x 1 filmdrasjerte tabletter  
90 x 1 filmdrasjerte tabletter  
98 x 1 filmdrasjerte tabletter  
100 x 1 filmdrasjerte tabletter  
120 x 1 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/780/015 10 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/016 14 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/017 28 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/018 30 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/019 56 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/020 60 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/021 84 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/022 90 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/023 98 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/024 100 x 1 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/025 120 x 1 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:

SN:

NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletter  
linagliptin/metformin HCl

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**MULTIPAKNING - MELLOMKARTONG UTEN BLUE BOX – 2,5 MG/1000 MG  
FILMDRASJERTE TABLETTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
linagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.  
90 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.  
100 x 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) filmdrasjerte tablettar)  
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) filmdrasjerte tablettar)  
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) filmdrasjerte tablettar)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg



**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING – PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED  
BLUE BOX – 2,5 MG/1000 MG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
linagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 pakker á 60 x 1 filmdrasjerte tabletter. Multipakning.  
2 pakker á 90 x 1 filmdrasjerte tabletter. Multipakning.  
2 pakker á 100 x 1 filmdrasjerte tabletter. Multipakning.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR  
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) filmdrasjerte tabletter)  
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) filmdrasjerte tabletter)  
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) filmdrasjerte tabletter)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG OG ETIKETT – HDPE-BOKS (17 OG 18 GJELDER BARE FOR KARTONG)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter  
linagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
180 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/780/012 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/013 60 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/014 180 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE**

**YTTERKARTONG OG ETIKETT – HDPE-BOKS (17 OG 18 GJELDER BARE FOR KARTONG)**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter  
linagliptin/metforminhydroklorid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter  
60 filmdrasjerte tabletter  
180 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/12/780/026 14 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/ 02760 filmdrasjerte tabletter  
EU/1/12/780/ 028180 filmdrasjerte tabletter

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentaduetto  
2,5 mg/1000 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmdrasjerte tabletter**

linagliptin/metforminhydroklorid

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Jentaducto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jentaducto
3. Hvordan du bruker Jentaducto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jentaducto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Jentaducto er og hva det brukes mot**

Navnet på tablettene er Jentaducto. De inneholder to ulike virkestoffer, linagliptin og metformin.

- Linagliptin tilhører en gruppe legemidler som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere).
- Metformin tilhører en gruppe legemidler som kalles biguanider.

#### **Hvordan Jentaducto virker**

De to virkestoffene virker sammen og kontrollerer blodsukkernivået hos voksne pasienter med en form for diabetes som kalles "diabetes mellitus type 2". Sammen med diett og fysisk aktivitet, hjelper dette legemidlet til med å bedre nivået og -effekten av insulin etter et måltid, og senker mengden sukker (glukose) kroppen din produserer.

Dette legemidlet kan brukes alene eller sammen med andre legemidler mot diabetes, slik som sulfonylureapreparater, empagliflozin eller insulin.

#### **Hva er diabetes type 2?**

Diabetes type 2 er en tilstand hvor kroppen din ikke produserer nok insulin, og den insulin kroppen din produserer virker ikke så godt som den skal. Kroppen din kan også produsere for mye sukker. Når dette skjer, vil sukker (glukose) hoppe seg opp i blodet. Dette kan føre til alvorlige medisinske problemer, slik som hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og amputasjon.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Jentaducto**

##### **Bruk ikke Jentaducto**

- dersom du er allergisk overfor linagliptin eller metformin, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)



- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon
- Dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se “Risiko for laktacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerte, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du noen gang har hatt diabetisk pre-koma
- dersom du har en alvorlig infeksjon, f.eks. en infeksjon som påvirker lungene eller bronkiene eller nyrene. Alvorlige infeksjoner kan føre til nyreproblemer, som kan utsette deg for laktacidose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom du har hatt stort væsketap (dehydrering), f.eks. på grunn av langvarig eller alvorlig diaré, eller dersom du har kastet opp flere ganger på rad. Dehydrering kan føre til nyreproblemer, som kan utsette deg for å få laktacidose.
- dersom du behandles for akutt hjertesvikt eller nylig har hatt et hjerteinfarkt eller har alvorlige problemer med blodsirkulasjonen, (slik som “sjokk”) eller har pusteproblemer. Dette kan føre til mangel i oksygentilførselen til vev, som kan utsette deg for å få laktacidose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom du har leverproblemer
- dersom du drikker overdrevne mengder alkohol, enten hver dag eller av og til (se avsnitt «Jentadueto sammen med alkohol»)

Bruk ikke Jentadueto dersom noe av det ovenstående gjelder for deg. Kontakt lege eller apotek før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Jentadueto

- dersom du har diabetes type 1 (kroppen din produserer ikke insulin). Jentadueto skal ikke brukes til å behandle denne tilstanden.
- dersom du bruker insulin eller et antidiabetisk legemiddel av typen “sulfonylurea”, kan legen din ønske å redusere dosen av insulin eller sulfonylurea når du tar en av dem sammen med Jentadueto for å unngå for lavt blodsukker (hypoglykemi)
- dersom du har eller har hatt en sykdom i bukspyttkjertelen

Rådfør deg med legen din dersom du har symptomer på akutt pankreatitt, som vedvarende sterke smerter i magen.

Dersom du opplever blemmedannelse i huden kan dette være et tegn på en tilstand som kalles bulløs pemfigoid. Det kan hende legen din ber deg slutte med Jentadueto.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier før du tar Jentadueto, dersom du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Diabetiske hudproblemer er en vanlig komplikasjon av diabetes. Du rådes til å følge de anbefalingene du får fra lege eller sykepleier om stell av hud og føtter.

### **Risiko for laktacidose**

På grunn av metforminkomponenten kan Jentadueto forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig komplikasjon kalt laktacidose, spesielt hvis nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (slik som akutt alvorlig hjertesykdom). Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

**Avbryt behandlingen med Jentadueto i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering** (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber,

eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

**Avbryt behandlingen med Jentadueto og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose**, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buksmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Jentadueto under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Jentadueto og når den kan gjenopptas.

Under behandlingen med Jentadueto vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

### **Barn og ungdom**

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.

### **Andre legemidler og Jentadueto**

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Jentadueto før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Jentadueto og når den kan gjenopptas.

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Jentadueto. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika)
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib)
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister)
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Disse kan brukes for å kontrollere epileptiske anfall eller kronisk smerte.
- cimetidin, et legemiddel som brukes for å behandle mageproblemer
- rifampicin. Dette er et antibiotikum som brukes ved behandling av infeksjoner som tuberkulose.
- legemidler som brukes for å behandle sykdommer som involverer betennelse, slik som astma og leddgikt/artritt (kortikosteroider)
- bronkodilatorer (beta-sympatomimetika) for behandling av bronkial astma
- alkoholholdige legemidler

### **Inntak av Jentadueto sammen med alkohol**

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Jentadueto, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler").

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke Jentadueto dersom du er gravid. Det er ikke kjent om dette legemidlet er skadelig for det ufødte barnet.

Metformin går over i morsmelk i små mengder. Det er ikke kjent om linagliptin går over i morsmelk. Rådfør deg med lege dersom du ønsker å amme mens du bruker dette legemidlet.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Jentadueto har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Bruk av Jentadueto sammen med en gruppe legemidler som kalles sulfonylureapreparater eller sammen med insulin kan imidlertid forårsake for lavt blodsukknivå (hypoglykemi). Dette kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, eller å utføre risikofylt arbeid.

### **3. Hvordan du bruker Jentadueto**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

#### **Hvor mye skal tas**

Mengden Jentadueto som du skal ta, vil variere avhengig av tilstanden din og den dosen du allerede tar av metformin og/eller av individuelle tabletter med linagliptin og metformin. Legen din vil fortelle deg eksakt hvilken dose av dette legemidlet som skal tas.

#### **Hvordan du bruker Jentadueto**

- svelg én tablett to ganger daglig, i den styrken som er avtalt med legen din.
- sammen med mat, for å redusere risikoen for urolig mage)

Du må ikke ta mer enn maksimalt anbefalt daglig dose på 5 mg linagliptin og 2000 mg metforminhydroklorid.

Fortsett å ta Jentadueto så lenge legen din forskriver det, slik at du fortsetter å hjelpe til med å kontrollere blodsukkeret ditt. Legen din kan forskrive dette legemidlet sammen med andre orale antidiabetiske legemidler eller insulin. Husk å ta alle legemidlene slik legen din har fortalt deg for å oppnå best resultat for din helse.

Du skal fortsette å følge dietten din under behandlingen med Jentadueto og sørge for at karbohydratinntaket ditt er jevnt fordelt over hele dagen. Dersom du er overvektig, skal du fortsette med din energifattige diett, som instruert. Det er ikke sannsynlig at dette legemidlet alene kan forårsake unormalt lavt blodsukker (hypoglykemi). Dersom Jentadueto brukes sammen med et sulfonylureapreparat eller sammen med insulin, kan lavt blodsukker forekomme og det kan hende legen din vil redusere din dose av sulfonylurea eller insulin.

#### **Dersom du tar for mye av Jentadueto**

Dersom du tar flere Jentadueto tabletter enn du skal, kan du oppleve laktacidose. Symptomer på laktacidose er uspesifikke og kan være sykdomsfølelse eller kvalme, oppkast, magesmerter med muskelkramper, generell uvelhet med ekstrem tretthet, og åndenød. Ytterligere symptomer er nedsatt kroppstemperatur og puls. **Dersom du opplever noe av dette, kan du trenge øyeblikkelig behandling på sykehus, siden laktacidose kan føre til koma. Stopp å ta dette legemidlet øyeblikkelig og kontakt lege eller det nærmeste sykehuset med én gang (se avsnitt 2). Ta med deg legemiddelpakningen.**

## **Dersom du har glemt å ta Jentadueto**

Dersom du har glemt å ta en dose, ta den så snart du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose, hopp over den glemte dosen. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Ta aldri to doser samtidig (morgen eller kveld).

## **Dersom du avbryter behandling med Jentadueto**

Fortsett å ta Jentadueto helt til legen din sier du skal slutte. Dette bidrar til å holde blodsukkeret ditt under kontroll.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Noen symptomer krever medisinsk tilsyn umiddelbart**

Du skal slutte å ta Jentadueto og oppsøke legen din umiddelbart dersom du merker følgende symptomer på lavt blodsukker (hypoglykemi): skjelving, svetting, angst, uklart syn, kribling i leppene, blekhet, humørforandringer eller forvirring. Hypoglykemi (frekvens: forekommer svært vanlig (kan forkomme hos flere enn 1 av 10 personer)) er en kjent bivirkning av kombinasjonen Jentadueto og sulfonylurea og for kombinasjonen Jentadueto og insulin.

Jentadueto kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 brukere), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler"). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Jentadueto og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.

Noen pasienter har opplevd betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt, frekvens ikke kjent, kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

STOPP behandlingen med Jentadueto og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- Alvorlig og vedvarende smerte i magen (mageregionen) som kan nå ryggen, samt kvalme og oppkast, da dette kan være tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

### **Andre bivirkninger av Jentadueto omfatter:**

Noen pasienter har opplevd allergiske reaksjoner (frekvens sjelden (kan forekomme hos inntil 1 av 1000 personer)), som kan være alvorlige, inkludert pipende pust og kortpustethet (bronkial hyperreaktivitet: frekvens mindre vanlig (kan forkomme hos inntil 1 av 100 personer)). Noen pasienter har opplevd utslett (frekvens mindre vanlig), elveblest (urtikaria: frekvens sjelden) og hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg som kan forårsake problemer med å puste eller svelge (angioødem: frekvens sjelden). Dersom du opplever noen av sykdomstegnene beskrevet over, skal du slutte å ta Jentadueto og kontakte lege umiddelbart. Legen kan forskrive et legemiddel som behandler den allergiske reaksjonen din og et annet legemiddel mot diabetes.

Noen pasienter har hatt følgende bivirkninger mens de har brukt Jentadueto:

- Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer): diaré, økt nivå av fordøyelsesenzymer i blodet (økt lipase)
- Mindre vanlige: betennelse i nese eller hals (nasofaryngitt), hoste, tap av appetitt (nedsatt appetitt), kvalme eller oppkast, økt nivå av blodensymer (økt nivå av amylase), kløe (pruritus)
- Hyppighet ikke kjent: blemmedannelse i huden (bulløs pemfigoid)

### **Bivirkninger når linagliptin tas alene:**

Alle bivirkninger av linagliptin alene er listet opp for Jentadueto.

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger mens de har brukt Jentadueto sammen med insulin

- Mindre vanlige: forstyrrelser i leverfunksjonen, forstoppelse

Se pakningsvedlegg for insulin for ytterligere informasjon.

#### **Bivirkninger når metformin tas alene, som ikke har vært beskrevet for Jentadueto:**

- Svært vanlige: magesmerter
- Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer): metallsmak (smaksforstyrrelse)
- Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): redusert vitamin B12-nivå, hepatitt (et problem med leveren), hudreaksjoner som rødhet i huden (erytem, utslett) og urtikaria

#### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

### **5. Hvordan du oppbevarer Jentadueto**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterarket, boksen og esken etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Bliester: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks: Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader på emballasjen eller dersom den ser ut til å ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

### **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

#### **Sammensetning av Jentadueto**

- Virkestoffer er linagliptin og metforminhydroklorid.  
Hver Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid.  
Hver Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1000 mg metforminhydroklorid.
- Andre innholdsstoffer er:
  - Tablettkjerne: arginin, kopovidon, magnesiumstearat, maissstivelse, kolloidal vannfri silika.
  - Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), talkum, propylenglykol.  
Jentadueto 2,5 mg/850 mg tablett inneholder også rødt jernoksid (E172) og gult jernoksid (E172).  
Jentadueto 2,5 mg/1000 mg tablett inneholder også rødt jernoksid (E172).

## **Hvordan Jentaducto ser ut og innholdet i pakningen**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg er ovale, bikonvekse, lys oransje, filmdrasjerte tabletter. De er merket med "D2/850" på den ene siden og Boehringer Ingelheim-logoen på den andre siden.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg er ovale, bikonvekse, lys rosa, filmdrasjerte tabletter. De er merket med "D2/1000" på den ene siden og Boehringer Ingelheim-logoen på den andre siden.

Jentaducto er tilgjengelig i perforerte endoseblistere med 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 filmdrasjerte tabletter og multipakninger på 120 x 1 (2 pakninger à 60 x 1), 180 x 1 (2 pakninger à 90 x 1) og 200 x 1 (2 pakninger à 100 x 1) filmdrasjerte tabletter.

Jentaducto er også tilgjengelig i plastbokser med skrulokk av plast og tørkemiddel av silikagel. Boksene inneholder 14, 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

## **Tilvirker**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Hellas

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

### **Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

### **България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

### **Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

### **Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

### **Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

Lilly S.A.  
Tel: +34 91 663 50 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

Lilly France SAS  
Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: +351 21 412 66 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: +39 05 5425 71

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: +44 1256 315 000

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.