

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmoovertrukne tabletter
Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmoovertrukne tabletter
Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg filmoovertrukne tabletter
Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet (tablet)

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmoovertrukne tabletter
Oval, bikonveks, lysorange, filmoovertrukket tablet på 19,2 mm × 9,4 mm, præget med "D2/850" på en ene side og virksomhedslogo på den anden.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg filmoovertrukne tabletter
Oval, bikonveks, lyserød, filmoovertrukket tablet på 21,1 mm × 9,7 mm, præget med "D2/1 000" på den ene side og virksomhedslogo på den anden.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

Doseringen af antihyperglykæmisk behandling med Jentadueto bør tilpasses individuelt på basis af patientens aktuelle regime, virkning og tolerabilitet, uden at overskride den maksimale anbefalede daglige dosis på 5 mg linagliptin plus 2 000 mg metforminhydrochlorid.

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

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

Patienter, der skifter fra samtidig administration af linagliptin og metformin

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

Patienter, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret på dobbel kombinationsbehandling med den maksimalt tolererede dosis af metformin og et sulfonylurinstof

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

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

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

For at kunne opnå forskellige doser af metformin findes Jentadueto i styrkerne 2,5 mg linagliptin plus 850 mg metforminhydrochlorid og 2,5 mg linagliptin plus 1 000 mg metforminhydrochlorid.

Særlige populationer

Ældre

Da metformin udskilles renalt, skal Jentadueto anvendes med forsigtighed ved stigende alder. Nyrefunktionen skal monitoreres med henblik på at hindre metforminassocieret laktacidose, specielt hos ældre (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

GFR skal bestemmes, inden opstart af behandling med metforminholdige lægemidler og derefter mindst én gang årligt. Hos patienter med øget risiko for yderligere progression af nedsat nyrefunktion og hos ældre bør nyrefunktionen vurderes oftere, f.eks. hver 3.-6. måned.

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

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

Tabel 1: Dosering til patienter med nedsat nyrefunktion

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Den maksimale daglige dosis er 3 000 mg Dosisreduktion kan overvejes i forbindelse med tiltagende nedsættelse af nyrefunktionen.	Dosisjustering ikke nødvendig
45-59	Den maksimale daglige dosis er 2 000 mg Startdosis er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Dosisjustering ikke nødvendig
30-44	Den maksimale daglige dosis er 1 000 mg Startdosen er højst halvdelen af den maksimale dosis.	Dosisjustering ikke nødvendig
< 30	Metformin er kontraindiceret.	Dosisjustering ikke nødvendig

Nedsat leverfunktion

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

Pædiatrisk population

Et klinisk studie klarlagde ikke virkningen hos pædiatriske patienter i alderen 10 til 17 år (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Derfor bør børn og unge ikke behandles med linagliptin. Linagliptin er ikke blevet undersøgt hos pædiatriske patienter under 10 år.

Administration

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

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

En glemt dosis bør tages, så snart patienten bliver opmærksom på dette. Dog må der ikke tages en dobbeltdosis på samme tid. I sådanne tilfælde skal den glemte dosis springes over.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

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

Hypoglykæmi

Når linagliptin blev givet i tillæg til et sulfonylurinstof med metformin som baggrundsbehandling, var forekomsten af hypoglykæmi hyppigere sammenlignet med placebo.

Sulfonylurinstoffer og insulin er kendt for at forårsage hypoglykæmi. Derfor bør der udvises forsigtighed, når Jentadueto bruges i kombination med et sulfonylurinstof og/eller insulin. Dosisreduktion af sulfonylurinstof eller insulin kan overvejes (se pkt. 4.2).

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

Laktatacidose

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

Ved tilfælde af dehydrering (alvorlig diarré eller opkastning, feber eller nedsat væskeindtagelse) skal metforminbehandlingen afbrydes midlertidigt, og det anbefales, at kontakte en sundhedsperson.

Lægemidler, som kan medføre akut nedsættelse af nyrefunktionen (såsom antihypertensiva, diuretika og NSAID), bør opstartes med forsigtighed hos patienter i behandling med metformin. Andre risikofaktorer for laktatacidose omfatter stort alkoholforbrug, nedsat leverfunktion, utilstrækkeligt kontrolleret diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand forbundet med hypoksi samt samtidig brug af lægemidler, der kan forårsage laktatacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

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

Patienter med kendte eller mistænkte mitokondriesygdomme

Hos patienter med kendte mitokondriesygdomme, såsom syndromet mitokondriel encefalopati med laktatacidose og slagtilfælde-lignende episoder (MELAS) og maternal arvelig diabetes og døvhed (MIDD), anbefales metformin ikke på grund af risikoen for forværring af laktatacidose og neurologiske komplikationer, som kan føre til forværring af sygdommen.

I tilfælde af tegn og symptomer, der tyder på MELAS-syndrom eller MIDD efter indtagelse af metformin, skal behandlingen med metformin straks seponeres, og umiddelbar diagnostisk evaluering udføres.

Administration af iodholdige kontrastmidler

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

Nyrefunktion

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

Hjertefunktion

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

Kirurgi

Metformin skal seponeres på tidspunktet for kirurgi under generel, spinal eller epidural anæstesi. Behandlingen må tidligst genoptages 48 timer efter kirurgi eller genoptagelse af oral ernæring og under forudsætning af, at nyrefunktionen er blevet revurderet og fundet stabil.

Ældre

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

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

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

Akut pankreatitis

Brug af DPP-4-hæmmere er forbundet med risiko for udvikling af akut pankreatitis. Der er blevet observeret akut pankreatitis hos patienter, der tog linagliptin. I et studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA) med en median observationsperiode på 2,2 år, blev der rapporteret adjudikeret akut pankreatitis hos 0,3 % af patienterne i behandling med linagliptin, og hos 0,1 % af patienterne, der fik placebo. Patienter bør informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal Jentadueto seponeres; hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med Jentadueto ikke påbegyndes igen. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter, der tidligere har haft pankreatitis.

Bulløs pemfigoid

Der er blevet observeret bulløs pemfigoid hos patienter, der tog linagliptin. I CARMELINA-studiet blev bulløs pemfigoid rapporteret hos 0,2 % af patienterne i behandling med linagliptin, og ikke hos nogen af de patienter, der fik placebo. Hvis der er mistanke om bulløs pemfigoid, skal Jentadueto seponeres.

B12-vitamin

Metformin kan reducere B12-vitamin-niveauerne. Risikoen for lave B12-vitamin-niveauer øges med tiltagende metformindosis, behandlingsvarighed og/eller hos patienter med risikofaktorer, der er kendt for at forårsage B12-vitaminmangel. Ved mistanke om B12-vitaminmangel (såsom anæmi eller neuropati) skal B12-vitamin-niveauer i serum monitoreres. Periodisk monitorering af B12-vitamin kan være nødvendigt hos patienter med risikofaktorer for B12-vitaminmangel. Behandlingen med metformin bør fortsættes, så længe den tolereres og ikke er kontraindiceret, og der bør gives relevant korregerende behandling for B12-vitaminmangel i overensstemmelse med de gældende kliniske retningslinjer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

Linagliptin

In vitro-vurdering af interaktioner

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

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

In vivo-vurdering af interaktioner

Andre lægemidlers indvirkning på linagliptin

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

Metformin:

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

Sulfonylurinstoffer:

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

Ritonavir:

Samtidig administration af en enkelt oral dosis af 5 mg linagliptin og gentagne orale doser af 200 mg ritonavir, en potent hæmmer af P-glykoprotein og CYP3A4, gav en stigning i linagliptins AUC og C_{max} på henholdsvis ca. to og tre gange. De ubundne koncentrationer, der normalt er mindre end 1 % ved den terapeutiske dosis for linagliptin, blev forøget 4-5 gange efter samtidig administration med ritonavir. Simulationer af *steady state*-plasmakoncentrationer for linagliptin, med og uden samtidig administration af ritonavir, tydede på, at øget eksponering ikke er forbundet med øget akkumulering. Ændringerne i linagliptins farmakokinetik blev ikke betragtet som klinisk relevante. Der forventes derfor ikke klinisk relevante interaktioner med andre P-glykoprotein/CYP3A4-hæmmere.

Rifampicin:

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

Linagliptins indvirkning på andre lægemidler

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

Metformin:

Samtidig administration af gentagne daglige doser af 10 mg linagliptin sammen med 850 mg metforminhydrochlorid, et OCT-substrat, havde ingen relevant indvirkning på metformins farmakokinetik hos raske frivillige. Linagliptin er derfor ikke en hæmmer af OCT-medieret transport.

Sulfonylurinstoffer:

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

Digoxin:

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

Warfarin:

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

Simvastatin:

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

Orale kontraceptiva:

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

Metformin

Kombinationsbehandling, hvor forholdsregler skal iagttages

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

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

Organiske kationtransportere (OCT)

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

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

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

Samtidig brug frarådes

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med en øget risiko for laktacidose, især i tilfælde af faste, fejlmæring eller nedsat leverfunktion.

Iodholdige kontrastmidler

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

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

Graviditet

Anvendelse af linagliptin er ikke blevet undersøgt hos gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Begrænsede data antyder, at anvendelse af metformin til gravide kvinder ikke er forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser. Dyreforsøg med metformin indikerer ikke skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

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

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt (eller det bioækvivalente 5 mg én gang dagligt) i kombination med metformin er blevet undersøgt hos mere end 6 800 patienter med type 2-diabetes mellitus. I placebokontrollerede studier blev mere end 1 800 patienter behandlet med den terapeutiske dosis på enten 2,5 mg linagliptin 2 gange dagligt (eller det bioækvivalente 5 mg linagliptin én gang dagligt) i kombination med metformin i $\geq 12/24$ uger.

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

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

Hypoglykæmi kan forekomme, når Jentadueto administreres sammen med sulfonylurinstof (≥ 1 tilfælde ud af 10 personer).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger rapporteret i alle kliniske studier med linagliptin+metformin i kombination eller ved brug af monokomponenterne (linagliptin eller metformin) i kliniske studier eller fra erfaringer efter markedsføring er anført nedenfor inddelt i systemorganklasser. Bivirkninger tidligere rapporteret med et af de individuelle aktive stoffer kan være mulige bivirkninger ved Jentadueto, selvom de ikke blev observeret i kliniske studier med dette lægemiddel.

Bivirkningerne er opdelt efter systemorganklasse og absolut hyppighed. Hyppigheden defineres som: Meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); meget sjælden ($< 1/10\ 000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2: Bivirkninger indberettet for patienter, der fik linagliptin+metformin alene (som monokomponenter eller i kombination) eller som tillæg til andre antidiabetiske behandlinger i kliniske studier, og fra erfaring efter markedsføring.

Systemorganklasse Bivirkning	Hyppighed af bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	
Nasofaryngitis	ikke almindelig
Immunsystemet	
Overfølsomhed (f.eks. bronkial hyperreaktivitet)	ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	
Hypoglykæmi ¹	meget almindelig
Laktatacidose [§]	meget sjælden
B12-vitaminreduktion/-mangel ^{§, †}	almindelig
Nervesystemet	
Smagsforstyrrelser [§]	almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	
Hoste	ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	
Nedsat appetit	ikke almindelig
Diarré	almindelig
Kvalme	almindelig
Pankreatitis	sjælden [#]
Opkastning	ikke almindelig
Forstoppelse ²	ikke almindelig
Abdominalsmærter [§]	meget almindelig
Lever og galdeveje	
Leverfunktionsforstyrrelse ²	ikke almindelig
Hepatitis [§]	meget sjælden
Hud og subkutane væv	
Angioødem	sjælden
Urticaria	sjælden
Erytem [§]	meget sjælden
Udslæt	ikke almindelig
Pruritus	ikke almindelig
Bulløs pemfigoid	sjælden [#]
Undersøgelser	
Forhøjet amylase	ikke almindelig
Forhøjet lipase*	almindelig

* Baseret på lipase-stigninger på $> 3 \times$ den øvre normalgrænse set i kliniske studier

Baseret på *Linagliptin studie af kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)*, se også nedenfor

§ Identificerede bivirkninger ved metformin monoterapi. Se produktresuméet for metformin for yderligere oplysninger

† Se pkt. 4.4

¹ Bivirkning observeret ved kombination af Jentadueto og sulfonylurinstof

² Bivirkning observeret ved kombination af Jentadueto og insulin

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

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

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

Andre bivirkninger

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

Linagliptin studie for kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)

CARMELINA-studiet evaluerede den kardiovaskulære og renale sikkerhed af linagliptin vs. placebo hos patienter med type 2-diabetes, og med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese med fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom (se pkt. 5.1). Studiet omfattede 3 494 patienter, der blev behandlet med linagliptin (5 mg), og 3 485 patienter, der fik placebo. Begge behandlinger blev tilføjet til standardbehandling rettet mod regionale standarder for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Den samlede forekomst af uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser hos patienter, der fik linagliptin, svarede til forekomsten hos patienter, der fik placebo. Sikkerhedsdata fra dette studie var i overensstemmelse med den tidligere kendte sikkerhedsprofil ved linagliptin.

I den behandlede population blev der rapporteret svære hypoglykæmiske hændelser (der krævede hjælp) hos 3,0 % af patienterne, der fik linagliptin, og hos 3,1 %, der fik placebo. Blandt patienterne, som brugte sulfonylurinstof ved *baseline*, var forekomsten af svær hypoglykæmi 2,0 % hos patienter, der blev behandlet med linagliptin, og 1,7 % hos patienter, der fik placebo. Blandt patienterne, som brugte insulin ved *baseline*, var forekomsten af svær hypoglykæmi 4,4 % hos patienter, der blev behandlet med linagliptin, og 4,9 % hos patienter, der fik placebo.

I den samlede studieobserveringsperiode blev der rapporteret adjudikeret akut pankreatitis hos 0,3 % af patienterne i behandling med linagliptin, og hos 0,1 % af patienterne, der fik placebo.

I CARMELINA-studiet blev bulløs pemfigoid rapporteret hos 0,2 % af patienterne i behandling med linagliptin, og ikke hos nogen af de patienter, der fik placebo.

Pædiatrisk population

I kliniske studier hos pædiatriske patienter med type 2-diabetes mellitus i alderen 10 til 17 år svarede sikkerhedsprofilen for linagliptin samlet set til den, der blev observeret hos den voksne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Linagliptin

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

Metformin

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

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

Linagliptin

Virkningsmekanisme

Linagliptin hæmmer enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase 4), et enzym, der er involveret i inaktivering af inkretinhormonerne GLP-1 og GIP (glucagonlignende peptid 1, glucoseafhængigt insulinotrop polypeptid). Disse hormoner nedbrydes hurtigt af enzymet DPP-4. Begge inkretinhormoner er involveret i den fysiologiske regulering af glucosehomøostasen. Inkretiner secernerer i et lavt basisniveau i løbet af dagen, og niveauerne stiger umiddelbart efter et måltid. GLP-1 og GIP øger biosyntesen af insulin og secernering fra bugspytkirtlens betaceller, når blodglucosekoncentrationen er normal eller forhøjet. Desuden sænker GLP-1 også glucagonsecerneringen fra bugspytkirtlens alfaceller, hvilket medfører, at leverens glucoseproduktion reduceres. Linagliptin binder reversibelt og meget effektivt til DPP-4. Dette medfører, at det øgede niveau af aktive inkretinhormoner opretholdes og forlænges. Afhængigt af glucoseniveauet øger linagliptin secerneringen af insulin og sænker glucagonsecerneringen, hvilket medfører en samlet forbedring i glucosehomøostasen. Linagliptin binder *in vitro* selektivt til DPP-4 og udviser en > 10 000 gange større selektivitet for dette enzym end for DPP-8 eller DPP-9.

Metformin

Virkningsmekanisme

Metforminhydrochlorid er et biguanid med antihyperglykæmiske virkninger, som nedsætter både basal og postprandial plasmagucose. Det stimulerer ikke insulinsekretionen og medfører derfor ikke hypoglykæmi.

Metforminhydrochlorid kan virke via tre mekanismer:

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

Metforminhydrochlorid stimulerer intracellulær glykogensyntese ved at indvirke på glycogensyntase.

Metforminhydrochlorid øger transportkapaciteten for alle typer af membranglucosetransportører (GLUT'er), der kendes til dato.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

Linagliptin som tillæg til metforminbehandling

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

I et 24-ugers placebokontrolleret, faktorielt studie af initialbehandling gav linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt i kombination med metformin (500 mg eller 1 000 mg 2 gange dagligt) en signifikant forbedring af glykæmiske parametre sammenlignet med begge former for monoterapi, jf. tabel 3 (gennemsnitligt *baseline*-HbA_{1c} 8,65 %).

Tabel 3: Glykæmiske parametre ved afsluttende besøg (24-ugers studie) for linagliptin og metformin, alene og i kombination, hos patienter, der har type 2-diabetes mellitus og er utilstrækkeligt kontrolleret på diæt og motion.

	Placebo	Linagliptin 5 mg én gang dagligt ¹	Metformin HCl 500 mg to gange dagligt	Linagliptin 2,5 mg to gange dagligt ¹ + metformin HCl 500 mg to gange dagligt	Metformin HCl 1 000 mg to gange dagligt	Linagliptin 2,5 mg to gange dagligt ¹ + metformin HCl 1 000 mg to gange dagligt
HbA_{1c} (%)						
Antal patienter	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Baseline (gennemsnit)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Ændring i forhold til baseline (justeret gennemsnit)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Afgivelse fra placebo (justeret gennemsnit) (95 % CI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Patienter (n, %), der opnåede HbA _{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patienter (%), der modtog akut behandling	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Antal patienter	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Baseline (gennemsnit)	203	195	191	199	191	196
Ændring i forhold til baseline (justeret gennemsnit)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Afgivelse fra placebo (justeret gennemsnit) (95 % CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Total daglig dosis af linagliptin er lig med 5 mg

De gennemsnitlige reduktioner i HbA_{1c} i forhold til *baseline* var generelt større for patienter med højere *baseline*-HbA_{1c}-værdier. Virkningerne på plasmalipider var generelt neutrale. Reduktionen i kropsvægt ved en kombination af linagliptin og metformin var den samme som den, der blev observeret med metformin alene eller placebo. Der var ingen ændring i vægt i forhold til *baseline* for patienter, der fik linagliptin alene. Hypoglykæmiforekomsten var den samme på tværs af behandlingsgrupperne (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % og linagliptin 2,5 mg plus metformin 2 gange dagligt 1,4 %).

I et 12-ugers dobbeltblindet, placebokontrolleret studie blev virkning og sikkerhed af linagliptin 2,5 mg 2 gange dagligt vs 5 mg én gang dagligt i kombination med metformin undersøgt hos patienter i metformin-monoterapi med utilstrækkelig glykæmisk kontrol. Behandling med linagliptin 5 mg én gang dagligt og 2,5 mg 2 gange dagligt medførte sammenlignelige (CI: -0,07; 0,19), signifikante HbA_{1c}-reduktioner på henholdsvis -0,80 % (i forhold til *baseline* 7,98 %) og -0,74 % (i forhold til *baseline* 7,96 %) sammenlignet med placebo. Den observerede forekomst af hypoglykæmi hos

patienter behandlet med linagliptin, svarede til forekomsten ved placebo. Kropsvægten varierede ikke signifikant grupperne imellem.

Linagliptin som tillæg til en kombinationsbehandling med metformin og et sulfonylurinstof

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

Linagliptin som tillæg til en kombinationsbehandling med metformin plus empagliflozin

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

Linagliptin i kombination med metformin og insulin

Et 24-ugers placebokontrolleret studie blev udført for at vurdere virkning og sikkerhed af linagliptin (5 mg én gang dagligt) i tillæg til insulin med eller uden metformin. 83 % af patienterne tog metformin i kombination med insulin i dette studie. Linagliptin i kombination med metformin plus insulin medførte en signifikant forbedring i HbA_{1c} i denne undergruppe med -0,68 % (CI: -0,78; -0,57) justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* (gennemsnitlig *baseline*-HbA_{1c} 8,28 %) sammenlignet med placebo i kombination med metformin plus insulin. Der var ingen betydningsfuld ændring fra *baseline* i kropsvægt i nogen af grupperne.

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

I et studie hvor virkning og sikkerhed blev sammenlignet ved tillæg af enten linagliptin 5 mg eller glimepirid (gennemsnitlig dosis 3 mg) hos patienter uden tilstrækkelig glykæmisk kontrol i metformin monoterapi, var de gennemsnitlige reduktioner i HbA_{1c} -0,16 % med linagliptin (gennemsnitlig *baseline*-HbA_{1c} på 7,69 %) og -0,36 % med glimepirid (gennemsnitlig *baseline*-HbA_{1c} på 7,69 %) med en gennemsnitlig behandlingsforskel på 0,20 % (97,5 % CI: 0,09; 0,299). Forekomsten af hypoglykæmi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lavere end i glimepiridgruppen (36,1 %). Patienter behandlet med linagliptin havde en signifikant gennemsnitlig reduktion i kropsvægt i forhold til *baseline* sammenlignet med en signifikant vægtstigning hos patienter, der fik glimepirid (-1,39 vs +1,29 kg).

Linagliptin som tillægsbehandling hos ældre (alder ≥ 70 år) med type 2-diabetes

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

I en puljet analyse af ældre patienter (alder ≥ 70 år) med type 2-diabetes (n = 183) i behandling med både metformin og basal-insulin som baggrundsbehandling gav linagliptin i kombination med metformin plus insulin en signifikant forbedring i HbA_{1c}-parametre med -0,81 % (CI: -1,01; -0,61) justeret gennemsnitlig ændring fra *baseline* (gennemsnitlig *baseline*-HbA_{1c} 8,13 %) sammenlignet med placebo i kombination med metformin plus insulin.

Linagliptin studie for kardiovaskulær og renal sikkerhed (CARMELINA)

CARMELINA var et randomiseret studie hos 6 979 patienter med type 2-diabetes med en øget kardiovaskulær risiko, vist ved en anamnese af fastlagt makrovaskulær eller renal sygdom, som blev behandlet med linagliptin 5 mg (3 494) eller placebo (3 485), tilføjet til deres standardbehandling rettet mod regionale standarder for HbA_{1c}, kardiovaskulære risikofaktorer og nyresygdom.

Studiepopulationen omfattede 1 211 (17,4 %) patienter ≥ 75 år, og 4 348 (62,3 %) patienter med nedsat nyrefunktion. Ca. 19 % af populationen havde eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m², 28 % af populationen havde eGFR ≥ 30 til < 45 ml/min/1,73 m², og 15 % havde eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Den gennemsnitlige HbA_{1c} ved *baseline* var 8,0 %.

Studiet blev designet til at vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunkt, som var en sammensætning af den første forekomst af kardiovaskulær død eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødelig apopleksi (3P-MACE). Det renale sammensatte endepunkt blev defineret som nyredød eller vedvarende nyresygdom i slutstadiet eller en vedvarende reduktion på 40 % eller mere i eGFR.

Efter en median opfølgning på 2,2 år øgede linagliptin, når det blev tilføjet til standardbehandling, ikke risikoen for større uønskede kardiovaskulære eller renale endepunktshændelser. Der var ingen øget risiko for indlæggelse for hjertesvigt, hvilket var et ekstra adjudikeret endepunkt, som blev observeret, sammenlignet med standardbehandling uden linagliptin hos patienter med type 2-diabetes (tabel 4).

Tabel 4 Kardiovaskulære og renale endepunkter pr. behandlingsgruppe i CARMELINA-studiet

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Hazard Ratio (95 % CI)
	Antal personer (%)	Forekomst pr. 1 000 PY*	Antal personer (%)	Forekomst pr. 1 000 PY*	
Antal patienter	3 494		3 485		
Primært sammensat kardiovaskulært endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-dødeligt MI, ikke-dødelig apopleksi)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundært sammensat renalt endepunkt (nyredød, ESRD, 40 % vedvarende reduktion i eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalitet uanset årsag	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Kardiovaskulær død	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Indlæggelse for hjertesvigt	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY = patientår

** Test for non-inferioritet for at vise, at den øvre grænse af det 95 % CI for *hazard ratio* er under 1,3

I analyser for progression af albuminuri (ændring fra normoalbuminuri til mikro- eller makroalbuminuri eller fra mikroalbuminuri til makroalbuminuri) var den estimerede *hazard ratio* 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) for linagliptin vs. placebo.

Linagliptin studie for kardiovaskulær sikkerhed (CAROLINA)

CAROLINA var et randomiseret studie hos 6 033 patienter med tidlig type 2-diabetes med en øget kardiovaskulær risiko eller fastlagte komplikationer, som blev behandlet med linagliptin 5 mg (3 023)

eller glimepirid 1-4 mg (3 010), tilføjet til deres standardbehandling (herunder baggrundsbehandling med metformin hos 83 % af patienter) rettet mod regionale standarder for HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Gennemsnitsalderen for studiepopulationen var 64 år og omfattede 2 030 (34 %) patienter $\geq$ 70 år. Studiepopulationen omfattede 2 089 (35 %) patienter med kardiovaskulær sygdom og 1 130 (19 %) patienter med nedsat nyrefunktion med en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ved *baseline*. Den gennemsnitlige HbA_{1c} ved *baseline* var 7,15 %.

Studiet blev designet til at vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunkt, som var en sammensætning af den første forekomst af kardiovaskulær død eller ikke-dødeligt myokardieinfarkt (MI) eller ikke-dødelig apopleksi (3P-MACE).

Efter en median opfølgning på 6,25 år, når linagliptin blev tilføjet til standardbehandling, øgede linagliptin ikke risikoen for større kardiovaskulære hændelser (se tabel 5), sammenlignet med glimepirid. Resultaterne var konsistente for patienter behandlet med eller uden metformin.

Tabel 5 Større kardiovaskulære bivirkninger (MACE) og død pr. behandlingsgruppe i CAROLINA-studiet

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Hazard Ratio (95 % CI)
	Antal personer (%)	Forekomst pr. 1 000 PY*	Antal personer (%)	Forekomst pr. 1 000 PY*	
Antal patienter	3 023		3 010		
Primært sammensat kardiovaskulært endepunkt (kardiovaskulær død, ikke dødeligt MI, ikke-dødelig apopleksi)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet uanset årsag	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulær død	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Indlæggelse for hjertesvigt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY = patientår

** Test for non-inferioritet for at vise, at den øvre grænse af det 95 % CI for hazard ratio er under 1,3

I hele behandlingsperioden (mediantid i behandling 5,9 år) var hyppigheden af patienter med moderat eller svær hypoglykæmi 6,5 % for linagliptin versus 30,9 % for glimepirid. Der opstod svær hypoglykæmi hos 0,3 % af patienter på linagliptin versus 2,2 % på glimepirid.

Metformin

Det prospektive, randomiserede studie (UKPDS) har fastslået en langvarig gavnlig virkning af intensiv blodglucosekontrol ved type 2-diabetes. Analyse af resultaterne for overvægtige patienter, der blev behandlet med metformin efter manglende effekt af diæt alene, viste:

- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelaterede komplikation i metformingruppen (29,8 hændelser/1 000 patientår) vs. diæt alene (43,3 hændelser/1 000 patientår), $p = 0,0023$, og vs. de kombinerede grupper med sulfonylurinstof alene og insulin alene (40,1 hændelser/1 000 patientår), $p = 0,0034$
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for enhver diabetesrelateret mortalitet: metformin 7,5 hændelser/1 000 patientår, diæt alene 12,7 hændelser/1 000 patientår, $p = 0,017$
- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for total mortalitet: metformin 13,5 hændelser/1 000 patientår vs diæt alene 20,6 hændelser/1 000 patientår, ($p = 0,011$), og vs de kombinerede grupper med sulfonylurinstof alene og insulin alene 18,9 hændelser/1 000 patientår ($p = 0,021$)

- en signifikant reduktion af den absolutte risiko for myokardieinfarkt: metformin 11 hændelser/1 000 patientår, diæt alene 18 hændelser/1 000 patientår, ($p = 0,01$).

Pædiatrisk population

Den kliniske virkning og sikkerhed af empagliflozin 10 mg med potentiel dosisstigning til 25 mg eller linagliptin 5 mg én gang dagligt er blevet undersøgt hos børn og unge i alderen fra 10 to 17 år med type 2-diabetes mellitus i et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med parallelle grupper (DINAMO) i løbet af 26 uger, med en dobbeltblindet sikkerhedsforlængelsesperiode på op til 52 uger med aktiv behandling. 91 % af patienterne i studiet fik baggrundsbehandling med metformin som tillæg til kost og motion.

Ved *baseline* var gennemsnitlig HbA1c 8,03 %. Behandlingen med linagliptin 5 mg gav ingen signifikant forbedring i HbA1c. Behandlingsforskellen af justeret gennemsnitlig ændring i HbA1c efter 26 uger mellem linagliptin og placebo var -0,34 % (95 % CI -0,99; 0,30, $p = 0,2935$). Den justerede gennemsnitlige ændring i HbA1c fra *baseline* var 0,33 % hos patienter behandlet med linagliptin og 0,68 % hos patienter behandlet med placebo (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

Administration af Jentadueto 2,5/1 000 mg ved måltider medførte ingen ændring i den samlede eksponering for linagliptin. Med metformin var der ingen ændring i AUC. Metformins gennemsnitlige maksimale serumkoncentration var dog reduceret med 18 % ved indtagelse sammen med føde. En forsinkelse på 2 timer til den maksimale serumkoncentration blev observeret for metformin efter indtagelse i forbindelse med føde. Disse ændringer har sandsynligvis ikke klinisk betydning.

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

Linagliptin

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

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

Absorption

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

Fordeling

På grund af vævsbinding var det gennemsnitlige tilsyneladende fordelingsvolumen ved *steady state* efter en enkelt intravenøs dosis på 5 mg linagliptin hos raske frivillige ca. 1 110 liter, hvilket antyder, at linagliptin har en udtalt vævsfordeling. Plasmaproteinbindingen af linagliptin var koncentrationsafhængig og faldt fra ca. 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved ≥ 30 nmol/l, hvilket afspejler, at bindingen til DPP-4 blev mættet med stigende koncentrationer af linagliptin. Ved høje koncentrationer, hvor DPP-4 var fuldt mættet, var 70-80 % af linagliptin bundet til andre plasmaproteiner end DPP-4, og 20-30 % var ubundet i plasma.

Biotransformation

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

Elimination

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

Nedsat nyrefunktion

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

Nedsat leverfunktion

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

Body Mass Index (BMI)

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse af fase I- og fase II-data, havde BMI ikke nogen klinisk relevant indvirkning på linagliptins farmakokinetik. De kliniske studier før markedsføringstilladelsen er gennemført hos personer med et BMI op til 40 kg/m².

Køn

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

Ældre

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

Pædiatrisk population

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

Et pædiatrisk fase 3-studie undersøgte farmakokinetikken og farmakodynamikken (HbA_{1c}-ændring fra *baseline*) af 5 mg linagliptin hos børn og unge i alderen 10 til 17 år med type 2-diabetes mellitus. Det observerede eksponering/respons-forhold var generelt sammenligneligt mellem pædiatriske og voksne patienter, dog med en mindre estimeret lægemiddelvirkning hos børn. Oral administration af linagliptin førte til eksponering inden for det observerede interval hos voksne patienter. De observerede geometriske gennemsnitlige minimumskoncentrationer og geometriske gennemsnitsskoncentrationer 1,5 timer efter administration (hvilket udgør en koncentration omkring T_{max}) ved *steady state* var hhv. 4,30 nmol/l og 12,6 nmol/l. Tilsvarende plasmakoncentrationer hos voksne patienter var 6,04 nmol/l og 15,1 nmol/l.

Etnisk oprindelse

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

Metformin

Absorption

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

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

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

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

Fordeling

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

Pædiatrisk population

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

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Linagliptin plus metformin

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

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

Linagliptin

Lever, nyrer og mave-tarm-kanalen var de primære målorganer for toksisk påvirkning hos mus og rotter ved gentagne doser af linagliptin på mere end 300 gange den humane eksponering. Hos rotter blev der set påvirkning af kønsorganerne, thyroidea og lymfoide organer ved en eksponering på mere end 1 500 gange den humane eksponering. Stærke pseudo-allergiske reaktioner blev observeret i hunde ved mellemstore doser og medførte sekundært kardiovaskulære forandringer, som blev anset for at være hunde-specifikke. Lever, nyrer, mave, reproduktive organer, thymus, milt og lymfeknuder var målorganer for toksicitet i cynomolgusaber ved en eksponering på mere end 450 gange den humane eksponering. Ved en eksponering på mere end 100 gange den humane eksponering var irritation af maven det primære fund i disse aber.

Linagliptin og dets hovedmetabolit viste ikke genotoksisk potentiale.

Karcinogenicitetsstudier over 2 år med oral administration i rotter og mus viste ikke evidens for karcinogenicitet hos rotter eller hanmus. En signifikant højere forekomst af maligne lymfomer set i hunmus ved den højeste dosis (> 200 gange human eksponering), betragtes ikke som relevant for mennesker (forklaring: ikke-behandlingsrelateret, men skyldes baggrundsforekomst med stor variabilitet). Studierne giver ikke anledning til bekymring for karcinogenicitet hos mennesker.

NOAEL (*no observed adverse effect level*) for fertilitet, tidlig fosterudvikling og teratogenicitet i rotter blev sat til > 900 gange den humane eksponering. NOAEL for toksicitet i moderdyret, embryo-føtal toksicitet og toksicitet i afkommet hos rotter var 49 gange den humane eksponering. Der blev ikke observeret teratogene virkninger i kaniner ved $> 1\,000$ gange den humane eksponering. Et NOAEL på

78 gange den humane eksponering blev udledt for embryo-føtal toksicitet i kaniner, og NOAEL for toksicitet i moderdyret var 2,1 gange den humane eksponering. Det anses derfor for usandsynligt, at linagliptin påvirker reproduktionen ved terapeutiske doser hos mennesker.

Metformin

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne:

Arginin
Copovidon
Magnesiumstearat
Majsstivelse
Kolloid vandfri silica

Jentaduo 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter

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

Jentaduo 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter

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

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Blister

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Beholder

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

- Pakningsstørrelser: 10×1 , 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 98×1 , 100×1 og 120×1 filmovertukne tabletter og multipakninger med 120 (2 pakninger af 60×1), 180 (2 pakninger af 90×1), 180 (3 pakninger af 60×1) og 200 (2 pakninger af 100×1) filmovertukne tabletter. Tabletterne er i perforerede enkeltdosisblistre. Blistrene består af henholdsvis en PVC/polychlortrifluorethylen/PVC side og en aluminiumsfolie side.
- Højdensitetspolyethylen (HDPE)-beholder med plastskruelåg, en tætningspakning (aluminium-polyesterfolielaminat) og silicagel-tørrekapsel. Pakningsstørrelser på 14, 60 og 180 filmovertukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Jentaduo 2,5 mg/850 mg filmovertukne tabletter
EU/1/12/780/001 (10×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/002 (14×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/003 (28×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/004 (30×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/005 (56×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/006 (60×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/007 (84×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/008 (90×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/009 (98×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/010 (100×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/011 (120×1 filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/012 (14 filmovertukne tabletter, beholder)
EU/1/12/780/013 (60 filmovertukne tabletter, beholder)
EU/1/12/780/014 (180 filmovertukne tabletter, beholder)
EU/1/12/780/029 ($120 (2 \times 60 \times 1)$ filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/030 ($180 (2 \times 90 \times 1)$ filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/031 ($200 (2 \times 100 \times 1)$ filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/035 ($180 (3 \times 60 \times 1)$ filmovertukne tabletter)

Jentaduo 2,5 mg/1 000 mg filmoovertrukne tabletter

EU/1/12/780/015 (10 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/016 (14 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/017 (28 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/018 (30 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/019 (56 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/020 (60 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/021 (84 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/022 (90 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/023 (98 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/024 (100 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/025 (120 × 1 filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/026 (14 filmoovertrukne tabletter, beholder)
EU/1/12/780/027 (60 filmoovertrukne tabletter, beholder)
EU/1/12/780/028 (180 filmoovertrukne tabletter, beholder)
EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) filmoovertrukne tabletter)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) filmoovertrukne tabletter)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juli 2012

Dato for seneste fornyelse: 22. marts 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
 UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
 TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grækenland

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ÆSKE TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmovertukne tabletter
linagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 × 1 filmovertukne tabletter
14 × 1 filmovertukne tabletter
28 × 1 filmovertukne tabletter
30 × 1 filmovertukne tabletter
56 × 1 filmovertukne tabletter
60 × 1 filmovertukne tabletter
84 × 1 filmovertukne tabletter
90 × 1 filmovertukne tabletter
98 × 1 filmovertukne tabletter
100 × 1 filmovertukne tabletter
120 × 1 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**MULTIPAKNING – INDRE ÆSKE UDEN BLUE BOX – 2,5 mg/850 mg
FILMOVERTRUKNE TABLETTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
linagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 × 1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.
90 × 1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.
100 × 1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) filmovertukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL YDRE INDPAKNING AF MULTIPAKNINGER – PAKKET I TRANSPARENT FOLIE – MED BLUE BOX – 2,5 mg/850 mg FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmovertrukne tabletter
linagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 2 pakninger af 60 × 1 filmovertrukne tabletter
Multipakning: 2 pakninger af 90 × 1 filmovertrukne tabletter
Multipakning: 2 pakninger af 100 × 1 filmovertrukne tabletter
Multipakning: 3 pakninger af 60 × 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) filmovertukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**PAKNING TIL BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg filmoovertrukne tabletter
linagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 × 1 filmoovertrukne tabletter
14 × 1 filmoovertrukne tabletter
28 × 1 filmoovertrukne tabletter
30 × 1 filmoovertrukne tabletter
56 × 1 filmoovertrukne tabletter
60 × 1 filmoovertrukne tabletter
84 × 1 filmoovertrukne tabletter
90 × 1 filmoovertrukne tabletter
98 × 1 filmoovertrukne tabletter
100 × 1 filmoovertrukne tabletter
120 × 1 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletter
linagliptin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

**MULTIPAKNING – MELLEMSTE ÆSKE UDEN BLUE BOX – 2,5 mg/1 000 mg
FILMOVERTRUKNE TABLETTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter
linagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 × 1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.
90 × 1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.
100 × 1 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, kan ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) filmovertukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL YDRE INDPAKNING AF MULTIPAKNINGER - PAKKET I TRANSPARENT FOLIE – MED BLUE BOX – 2,5 mg/1 000 mg FILMOVERTRUKNE TABLETTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg filmovertrukne tabletter
linagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 2 pakninger af 60 × 1 filmovertrukne tabletter
Multipakning: 2 pakninger af 90 × 1 filmovertrukne tabletter
Multipakning: 2 pakninger af 100 × 1 filmovertrukne tabletter
Multipakning: 3 pakninger af 60 × 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) filmovertukne tabletter)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) filmovertukne tabletter)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE OG ETIKET – HDPE-BEHOLDER (PUNKT 17 OG 18 GÆLDER KUN FOR ÆSKEN)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmovertukne tabletter
linagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
180 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE OG ETIKET – HDPE-BEHOLDER (PUNKT 17 OG 18 GÆLDER KUN FOR ÆSKEN)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg filmovertukne tabletter
linagliptin/metforminhydrochlorid

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydrochlorid

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
180 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/780/026 14 filmovertukne tabletter
EU/1/12/780/027 60 filmovertukne tabletter
EU/1/12/780/028 180 filmovertukne tabletter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Jentaducto
2,5 mg/1 000 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmoovertrukne tabletter Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg filmoovertrukne tabletter linagliptin/metforminhydrochlorid

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jentaduetto
3. Sådan skal du tage Jentaduetto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Navnet på dette lægemiddel er Jentaduetto. Det indeholder to forskellige aktive stoffer, linagliptin og metformin.

- Linagliptin tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes DPP-4-hæmmere (dipeptidylpeptidase-4-hæmmere).
- Metformin tilhører en klasse af lægemidler, der kaldes biguanider.

Sådan virker Jentaduetto

De to aktive stoffer supplerer hinanden med at kontrollere blodsukkeret hos voksne patienter med en form for diabetes kaldet type 2-diabetes mellitus. Sammen med diæt og motion hjælper dette lægemiddel med at forbedre insulinniveauet og -virkningen efter et måltid og nedsætter mængden af sukker, der dannes af kroppen.

Dette lægemiddel kan bruges alene eller sammen med visse andre typer lægemidler til behandling af diabetes, f.eks. sulfonylurinstof, empagliflozin eller insulin.

Hvad er type 2-diabetes?

Type 2-diabetes er en tilstand, hvor din krop ikke danner tilstrækkeligt meget insulin samtidig med, at det insulin, som kroppen danner, ikke virker så godt, som det burde. Din krop kan også danne for meget sukker. Når dette sker, ophobes sukker (glucose) i blodet og dette kan føre til alvorlige helbredsproblemer som hjertesygdom, nyresygdom, blindhed og amputation.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Jentaduetto

Tag ikke Jentaduetto

- hvis du er allergisk over for linagliptin, metformin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Jentaduetto (angivet i afsnit 6)
- hvis du har alvorligt nedsat nyrefunktion

- hvis du har diabetes, der ikke er under kontrol, f.eks. med alvorlig hyperglykæmi (højt blodsukker), kvalme, opkastning, diarré, hurtigt vægttab, laktatacidose (se ”Risiko for laktatacidose” nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand, hvor såkaldte ketonstoffer ophobes i blodet, hvilket kan medføre diabetisk prækoma. Symptomerne omfatter mavesmerter, hurtig og dyb vejrtrækning og søvnighed, og din ånde kan få en udsædvanlig frugtagtig lugt
- hvis du på noget tidspunkt har været ramt af diabetisk prækoma
- hvis du har en alvorlig infektion som f.eks. en infektion, der påvirker dine lunger, bronkier eller nyrer. Alvorlige infektioner kan medføre nyreproblemer, hvorved du risikerer at få laktatacidose (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”)
- hvis du har mistet en masse vand fra kroppen (dehydrering), f.eks. på grund af langvarig eller svær diarré eller hvis du har kastet op flere gange efter hinanden. Dehydrering kan medføre nyreproblemer, hvorved du risikerer at få laktatacidose (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”)
- hvis du er behandlet for akut hjertesvigt eller for nylig har haft et hjerteanfald, har alvorlige kredsløbsproblemer (f.eks. shock) eller vejrtrækningsbesvær. Det kan føre til manglende ilt ud i vævene, hvorved du risikerer at få laktatacidose (se ”Advarsler og forsigtighedsregler”)
- hvis du har en leversygdom
- hvis du drikker meget alkohol, enten hver dag eller kun nogle gange (se afsnittet ”Jentaduetto sammen med alkohol”).

Tag ikke Jentaduetto, hvis du mener, at noget af ovenstående passer på dig. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Jentaduetto, hvis du:

- har type 1-diabetes (din krop danner ikke insulin). Jentaduetto må ikke bruges til behandling af denne tilstand.
- tager insulin eller et antidiabetisk lægemiddel, der kaldes ”sulfonylurinstof” sammen med Jentaduetto, vil din læge måske nedsætte dosis af insulin eller sulfonylurinstof for at undgå lavt blodsukker (hypoglykæmi).
- har eller tidligere har haft sygdom i bugspytkirtlen.

Hvis du har symptomer på akut pankreatitis, såsom vedvarende, svære mavesmerter, skal du kontakte din læge.

Hvis der dannes blærer på din hud, kan det være et tegn på en tilstand, der kaldes bulløs pemfigoid. Din læge kan beslutte, at du skal stoppe med at tage Jentaduetto.

Hvis du er usikker på, om noget af ovenstående passer på dig, skal du kontakte lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du tager Jentaduetto.

Diabetiske hudproblemer er en almindelig komplikation ved diabetes. Det er vigtigt, at du følger anbefalingerne for hud- og fodpleje, som du har fået af din læge eller sygeplejerske.

Risiko for laktatacidose

På grund af metformin-indholdet kan Jentaduetto give en meget sjælden, men meget alvorlig komplikation, der kaldes laktatacidose, især hvis du har nedsat nyrefunktion. Der er også øget risiko for at udvikle laktatacidose ved ukontrolleret diabetes, alvorlige infektioner, langvarig faste eller alkoholindtagelse, dehydrering (se yderligere oplysninger nedenfor), leverproblemer og enhver medicinsk tilstand med nedsat iltforsyning til en legemsdel (såsom akut alvorlig hjertesygdom). Kontakt lægen for at få yderligere vejledning, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

Stop med at tage Jentaduetto i en kort periode, hvis du har en tilstand, som kan være forbundet med dehydrering (betydeligt tab af kropsvæsker), såsom alvorlig opkastning, diarré, feber, udsættelse for varme eller indtagelse af mindre væske end normalt. Kontakt din læge for at få yderligere rådgivning.

Stop med at tage Jentadueto og kontakt omgående læge eller nærmeste hospital, hvis du får et eller flere af nedenstående symptomer på laktatacidose, da denne tilstand kan føre til koma.

Symptomerne på laktatacidose omfatter:

- opkastning
- mavesmerter (abdominalsmerter)
- muskelkramper
- almen utilpashed med udpræget træthed
- vejrtrækningsbesvær
- nedsat kropstemperatur og langsommere puls.

Kontakt straks din læge for yderligere instruktioner

- hvis det vides, at du lider af en genetisk arvelig sygdom, der påvirker mitokondrierne (de energiproducerende komponenter i cellerne), såsom MELAS-syndrom (mitokondriel encefalopati, myopati, laktatacidose og slagtilfælde-lignende episoder) eller maternel arvelig diabetes og døvhed (MIDD).
- hvis du får et eller flere af disse symptomer efter at have startet metformin: krampeanfald, nedsatte kognitive evner, vanskeligheder med kropsbevægelser, symptomer, der indikerer nerveskader (f.eks. smerte eller følelsesløshed), migræne og døvhed.

Laktatacidose er en medicinsk akuttilstand, der skal behandles på et hospital.

Hvis du skal have en større operation, skal du stoppe med at tage Jentadueto under indgrebet og i nogen tid herefter. Din læge vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Jentadueto, og hvornår du kan genoptage den igen.

Under behandlingen med Jentadueto vil din læge kontrollere din nyrefunktion mindst én gang om året eller hyppigere, hvis du er ældre, og/eller hvis din nyrefunktion bliver dårligere.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Det er ikke effektivt til børn og unge i alderen fra 10 til 17 år. Det er ukendt, om dette lægemiddel er sikkert og effektivt, hvis det anvendes til børn under 10 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Jentadueto

Hvis du skal have en injektion i blodet med et kontrastmiddel, som indeholder jod, for eksempel i forbindelse med en røntgenundersøgelse eller scanning, skal du stoppe med at tage Jentadueto forud for eller på tidspunktet for injektionen. Din læge vil beslutte, hvornår du skal stoppe behandlingen med Jentadueto, og hvornår du kan genoptage den igen.

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Du skal eventuelt have kontrolleret dit blodsukker eller din nyrefunktion hyppigere, eller lægen kan ændre din dosering af Jentadueto. Det er især vigtigt, at du nævner følgende:

- Vanddrivende lægemidler (diuretika)
- Lægemidler mod smerter og betændelselignende tilstande (NSAID og COX-2-hæmmere, såsom ibuprofen og celecoxib)
- Visse lægemidler til behandling af højt blodtryk (ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister)
- Lægemidler, der kan ændre mængden af metformin i dit blod, især hvis du har nedsat nyrefunktion (f.eks. verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib, olaparib)
- Carbamazepin, phenobarbital eller phenytoin. Disse er lægemidler, der kan bruges til at kontrollere krampeanfald eller mod kroniske smerter
- Rifampicin. Dette er et antibiotikum, der bruges til behandling af infektioner såsom tuberkulose
- Lægemidler, der anvendes til behandling af sygdomme, der medfører betændelsestilstande, som f.eks. astma og gigt (kortikosteroider)
- Bronkodilatorer (β -sympatomimetika), der bruges til behandling af bronkial astma

- Lægemidler, der indeholder alkohol.

Brug af Jentaduetto sammen med alkohol

Du skal undgå at indtage store mængder alkohol, mens du tager Jentaduetto, da det kan øge risikoen for laktatacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”).

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Brug ikke Jentaduetto, hvis du er gravid. Det er ukendt, om dette lægemiddel er skadeligt for det ufødte barn.

Metformin går over i modermælken i små mængder. Det er ukendt, om linagliptin går over i modermælken. Kontakt din læge, hvis du ønsker at amme, mens du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Jentaduetto påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Jentaduetto kan dog sammen med lægemidler kaldet sulfonylurinstoffer eller insulin medføre for lavt blodsukker (hypoglykæmi). Dette kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner eller arbejde uden sikkert fodfæste.

3. Sådan skal du tage Jentaduetto

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvor meget skal du tage

Din dosis af Jentaduetto afhænger af din helbredstilstand og af den dosis, du i øjeblikket tager af metformin og/eller af individuelle linagliptin- og metformin-tabletter. Lægen vil fortælle dig præcist, hvilken dosis af dette lægemiddel, du skal tage.

Sådan skal du tage dette lægemiddel

- 1 tablet to gange dagligt gennem munden i den dosis, din læge har ordineret.
- sammen med et måltid for at undgå maveproblemer.

Du bør ikke overskride den maksimalt anbefalede daglige dosis på 5 mg linagliptin og 2 000 mg metformin.

Fortsæt med at tage Jentaduetto til at kontrollere dit blodsukker, så længe din læge ordinerer det. Din læge kan ordinere dette lægemiddel sammen med andre antidiabetika, som tages gennem munden, eller insulin. For at få den bedste virkning på dit helbred skal alle lægemidler tages, som foreskrevet af lægen.

Du skal fortsætte med din diæt, mens du får Jentaduetto, og sørge for, at din indtagelse af kulhydrater fordeles jævnt over dagen. Hvis du er overvægtig, skal du fortsætte med din energibegrænsede diæt, som du er blevet instrueret i. Det er ikke sandsynligt, at dette lægemiddel medfører unormalt lavt blodsukker (hypoglykæmi). Når Jentaduetto tages sammen med et sulfonylurinstof eller med insulin, kan lavt blodsukker forekomme, og lægen vil måske nedsætte dosis af sulfonylurinstof eller insulin.

Hvis du har taget for meget Jentaduetto

Hvis du har taget for mange Jentaduetto-tabletter, kan du få laktatacidose. Symptomer på laktatacidose er uspecifikke, f.eks. svær kvalme eller opkastning, mavesmerter med muskelkramper, generel utilpashed med voldsom træthed, og vejtrækningsbesvær. Andre symptomer er nedsat kropstemperatur og langsommere puls. **Hvis du får nogen af disse symptomer, kan du have brug**

for omgående behandling på et hospital, da laktatacidose kan føre til koma. Du skal omgående stoppe med at tage dette lægemiddel og straks kontakte en læge eller det nærmeste hospital (se afsnit 2). Tag lægemiddelpakningen med.

Hvis du har glemt at tage Jentadueto

Hvis du har glemt at tage en dosis, så tag den straks, du kommer i tanke om det. Hvis det næsten er tid til næste dosis, så spring den glemte dosis over. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag aldrig to doser på samme tid (morgen eller aften).

Hvis du holder op med at tage Jentadueto

Fortsæt med at tage Jentadueto indtil lægen fortæller dig, at du skal holde op. Dette lægemiddel er med til at holde dit blodsukker under kontrol.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Nogle symptomer kræver øjeblikkelig lægehjælp

Du skal stoppe med at tage Jentadueto og straks kontakte en læge ved følgende symptomer på for lavt blodsukker (hypoglykæmi): Rysten, svedeture, angst, sløret syn, prikkende fornemmelse på læberne, blegghed, humørsvingninger eller forvirring. Hypoglykæmi er en kendt bivirkning (hyppighed: meget almindelig, kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) ved behandling med både Jentadueto og et sulfonylurinstof, og ved behandling med både Jentadueto og insulin.

Jentadueto kan forårsage en meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer), men meget alvorlig bivirkning, der kaldes laktatacidose (se afsnittet ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Hvis dette sker for dig, skal du **omgående stoppe med at tage Jentadueto og kontakte læge eller nærmeste hospital**, da laktatacidose kan føre til koma.

Betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis) er set hos nogle patienter (hyppighed sjælden, kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer).

STOP med at tage Jentadueto og kontakt læge med det samme, hvis du bemærker en eller flere af følgende alvorlige bivirkninger:

- Svære og vedvarende smerter i maven (maveregionen), som kan stråle ud til ryggen, samt kvalme og opkastning, da det kan være et tegn på betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis).

Andre bivirkninger ved Jentadueto omfatter:

Nogle patienter har haft allergiske reaktioner (hyppighed sjælden), der kan være alvorlige, og inkludere hvæsende vejrtrækning og åndenød (bronkial hyperreaktivitet; hyppighed ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)). Nogle patienter fik udslæt (hyppighed ikke almindelig), nældefeber (urticaria; hyppighed sjælden) samt hævelse af ansigt, læber, tunge og svælg, hvilket kan forårsage problemer med at trække vejret eller synke (angioødem; hyppighed sjælden). Hvis du oplever nogen af ovenstående tegn på sygdom, skal du holde op med at tage Jentadueto og straks kontakte din læge. Din læge kan ordinere et lægemiddel til behandling af din allergiske reaktion og en anden type medicin til din diabetes.

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de tog Jentadueto:

- Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): Diarré, stigning i blodenzymmer (forhøjet lipase), kvalme
- Ikke almindelige: Betændelse i næse eller svælg (nasofaryngitis), hoste, appetitløshed (nedsat appetit), opkastning, stigning i blodenzymmer (forhøjet amylase), kløe (pruritus)
- Sjælden: Blæredannelse på huden (bulløs pemfigoid).

Nogle patienter har oplevet følgende bivirkninger, mens de tager Jentadueto sammen med insulin

- Ikke almindelig: Nedsat leverfunktion, forstoppelse.

Bivirkninger, når du tager metformin alene, og som ikke er set med Jentadueto:

- Meget almindelig: Mavesmerter
- Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): Metalsmag i munden (smagsforstyrrelse), nedsat eller lavt niveau af B12-vitamin i blodet (symptomerne kan omfatte ekstrem træthed (udmattelse), en øm og rød tunge (glossitis), en stikkende eller prikkende fornemmelse (paræstesi) eller bleg eller gul hud). Lægen vil eventuelt sørge for, at der tages prøver for at undersøge årsagen til dine symptomer, da nogle af dem også kan skyldes diabetes eller andre urelaterede helbredsproblemer
- Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 000 personer): Leverbetændelse (hepatitis, et problem med leveren), hudreaktioner såsom rødme af huden (erytem).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blisteren, beholderen og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Blister: Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Beholder: Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Brug ikke lægemidlet, hvis pakningen er beskadiget eller viser tegn på at være forsøgt åbnet.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Jentadueto indeholder:

- Aktive stoffer: Linagliptin og metforminhydrochlorid.
 - Hver Jentadueto 2,5 mg/850 mg fillovertrukket tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydrochlorid.
 - Hver Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg fillovertrukket tablet indeholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydrochlorid.
 - Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: Arginin, copovidon, magnesiumstearat, majsstivelse, kolloid vandfri silica.
 - Fillovertræk: Hypromellose, titaniumdioxid (E171), talcum, propylenglycol.
- Jentadueto 2,5 mg/850 mg fillovertrukne tabletter indeholder også rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).
- Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg fillovertrukne tabletter indeholder også rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

Jentadueto 2,5 mg/850 mg er ovale, bikonvekse, lysorange filmovertrukne tabletter (tabletter). De er præget med "D2/850" på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg er ovale, bikonvekse, lyserøde filmovertrukne tabletter (tabletter). De er præget med "D2/1 000" på den ene side og Boehringer Ingelheims logo på den anden.

Jentadueto fås i perforerede enkeltdosisblister med 10×1 , 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 98×1 , 100×1 og 120×1 filmovertrukne tabletter og multipakninger med 120×1 (2 pakninger af 60×1), 180×1 (2 pakninger af 90×1), 180×1 (3 pakninger af 60×1) og 200×1 (2 pakninger af 100×1) filmovertrukne tabletter.

Jentadueto fås også i plastbeholdere med plastskruelåg og silicagel (tørremiddel). Beholderne indeholder 14, 60 eller 180 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grækenland

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.