

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Soikea, kaksoiskupera, vaaleanoranssi kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 19,2 mm x 9,4 mm, jossa toisella puolella kohomerkintä ”D2/850” ja toisella puolella yhtiön logo.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Soikea, kaksoiskupera, hennon vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 21,1 mm x 9,7 mm, jossa toisella puolella kohomerkintä ”D2/1000” ja toisella puolella yhtiön logo.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Jentaducto on tarkoitettu tyypin 2 diabetesta sairastaville aikuispotilaille ruokavalion ja liikunnan ohella parantamaan glukoositasapainoa:

- potilailla, joilla veren glukoositasapaino ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella
- yhdistettynä muihin diabeteksen hoitoon tarkoitettuihin lääkevalmisteisiin, insuliini mukaan lukien, kun veren glukoositasapaino ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinilla ja näillä muilla lääkevalmisteilla
- potilaille, jotka saavat jo linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa erillisinä tabletteina.

(käytettävissä olevaa tietoa erilaisista yhdistelmistä kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1)

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

*Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Hyperglykemian hoidossa Jentaducto-valmisteen annos on määritettävä yksilöllisesti potilaan nykyisen hoidon, hoitotehon ja siedettävyyden perusteella, ylittämättä kuitenkaan suositeltua linagliptiinin enimmäisannosta 5 mg/vrk ja metformiinihydrokloridin enimmäisannosta 2 000 mg/vrk.

*Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi pelkällä suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella*

Ellei potilaan glukoositasapaino ole korjautunut riittävästi pelkällä metformiinilla, Jentaduetto-hoito pitäisi aloittaa annoksella, josta potilas saa 2,5 mg linagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 5 mg) ja saman metformiiniannoksen, jota hän on aikaisemmin käyttänyt.

*Potilaat, jotka käyttävät entuudestaan sekä linagliptiinia että metformiinia*

Kun potilas siirtyy samanaikaisesta linagliptiini- ja metformiinihoidosta Jentaduetto-hoitoon, Jentaduetto-hoito aloitetaan samoilla linagliptiini- ja metformiiniannoksilla, joita potilas on käyttänyt.

*Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi metformiinin ja sulfonyyliurean suurimmalla siedetyllä annoksella*

Jentaduetto-annoksesta pitäisi saada 2,5 mg linagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 5 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt. Käytettäessä linagliptiinia/metformiinihydrokloridia yhdessä sulfonyyliurean kanssa, pienempien sulfonyyliurea-annosten käyttö saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

*Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi insuliinilla ja metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella*

Jentaduetto-annoksesta pitäisi saada 2,5 mg linagliptiinia kahdesti vuorokaudessa (kokonaisvuorokausiannos 5 mg) ja sama metformiiniannos, jota potilas on aikaisemmin käyttänyt. Kun linagliptiinia ja metformiinihydrokloridia käytetään yhdessä insuliinin kanssa, pienemmän insuliiniannoksen käyttö saattaa olla tarpeen hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Erilaisia metformiiniannoksia varten Jentaduetto-valmistetta on saatavana tabletteina, jotka sisältävät 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia tai 2,5 mg linagliptiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät potilaat*

Metformiini erittyy munuaisten kautta, joten iäkkäiden potilaiden Jentaduetto-hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin välttämiseksi, etenkin iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Yli 80-vuotiaiden potilaiden hoidosta on vain vähän kliinistä kokemusta, joten näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

GFR-arvo on arvioitava ennen metformiinia sisältävien valmisteiden käytön aloittamista ja vähintään kerran vuodessa sen jälkeen. Jos munuaisten vajaatoiminnan etenemisriski on suurentunut tai kyseessä on iäkäs potilas, munuaistoiminta on arvioitava tiheämmin, esim. 3–6 kuukauden välein.

Jos potilaan GFR-arvo on < 60 ml/min, maitohappoasidoosin riskiä mahdollisesti suurentavat riskitekijät (ks. kohta 4.4) on käytävä läpi ennen kuin metformiinihoidon aloittamista harkitaan.

Mikäli Jentaduetto-valmisteesta ei ole saatavilla asianmukaista vahvuutta, vaikuttavia aineita on käytettävä erillisinä valmisteina kiinteän yhdistelmävalmisteen sijasta.

Taulukko 1: Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

GFR, ml/min	Metformiini	Linagliptiini
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Annosta ei muuteta.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Annosta ei muuteta.
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1000 mg Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Annosta ei muuteta.
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	Annosta ei muuteta.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Jentaduetto-valmisteen sisältämän vaikuttavan aineen metformiinin takia valmistetta ei suositella maksan vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.3 ja 5.2). Jentaduetto-valmisteen käytöstä maksan vajaatoimintapotilailla ei ole kliinistä kokemusta.

#### Pediatriiset potilaat

Jentaduetto-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### Antotapa

Jentaduetto otetaan kahdesti vuorokaudessa aterioiden yhteydessä metformiinin käyttöön liittyvien ruoansulatuskanavan haittojen vähentämiseksi.

Potilaiden on jatkettava ruokavalionsa noudattamista siten, että hiilihydraattien saanti jakautuu tasaisesti päivän mittaan. Ylipainoisten potilaiden on jatkettava vähäkalorisen ruokavalion noudattamista.

Jos annos jää väliin, se on otettava heti, kun potilas muistaa asian. Kaksinkertaista annosta ei kuitenkaan saa ottaa kerralla. Tässä tapauksessa unohtunut annos on jätettävä väliin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- diabeettinen prekooma
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- akuutti tila, joka saattaa vaikuttaa munuaistoimintaan, esim. nestehukka, vaikea infektio tai sokki

- sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), esim. dekompensoitu sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, sokki
- maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi (ks. kohta 4.5).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

##### Yleistä

Jentaduetto-hoitoa ei saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastavien potilaiden hoidossa.

##### Hypoglykemia

Kun linagliptiini lisättiin sulfonyyliureaan (metformiinin kanssa), hypoglykemia tapauksia ilmeni enemmän kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

Sulfonyyliureoiden ja insuliinin tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Siksi on syytä olla varovainen, kun Jentaduetto-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean ja/tai insuliinin kanssa. Sulfonyyliurea- tai insuliiniannoksen pienentämistä voidaan harkita (ks. kohta 4.2).

Hypoglykemia ei kuulu linagliptiinin, metformiinin eikä näiden lääkeaineiden yhdistelmähoiton tunnettuihin haittavaikutuksiin. Kliinisissä tutkimuksissa hypoglykemian ilmaantuvuus oli pieni ja samaa luokkaa yhdistelmähoitoa ja pelkkää metformiinihoitoa käyttävillä.

##### Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoosi on hyvin harvinainen mutta vakava metabolinen komplikaatio, jota ilmenee useimmiten munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä tai kardiorespiratorisen sairauden tai sepsiksen yhteydessä. Munuaistoiminnan akuutin heikkenemisen yhteydessä metformiinia kertyy elimistöön, mikä suurentaa maitohappoasidoosin riskiä.

Nestehukan (vaikea ripuli tai oksentelu, kuume tai vähentynyt nesteen saanti) yhteydessä metformiinin käyttö on tauotettava, ja on suositeltavaa ottaa yhteys terveydenhuoltohenkilöstöön.

Jos potilas saa metformiinihoitoa, munuaistoimintaa potentiaalisesti heikentävien lääkevalmisteiden (kuten verenpainelääkkeiden, diureettien ja tulehduskipulääkkeiden) käyttö on aloitettava varoen. Muita maitohappoasidoosin riskitekijöitä ovat liiallinen alkoholinkäyttö, maksan vajaatoiminta, huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, ketoosi, pitkittynyt paasto ja kaikki tilat, joihin liittyy hypoksiaa, sekä maitohappoasidoosia potentiaalisesti aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

Potilaille ja/tai hoitajille on kerrottava maitohappoasidoosin riskistä. Maitohappoasidoosin tyypioireita ovat asidoottinen hengenahdistus, vatsakipu, lihaskrampit, voimattomuus ja hypotermia. Tilan edetessä kehittyy kooma. Jos potilaalla epäillään näitä oireita, hänen on lopetettava metformiinin käyttö ja hakeuduttava välittömästi lääkärin hoitoon. Diagnostisia laboratoriolöydöksiä ovat veren matala pH (< 7,35), suurentunut plasman laktaattipitoisuus (> 5 mmol/l), suurentunut anionivaje ja suurentunut laktaatti-pyruvaattisuhde.

##### Jodivarjoaineiden anto

Jodivarjoaineiden intravaskulaarinen anto voi johtaa varjoainenefropatiaan, joka johtaa metformiinin kumuloitumiseen ja maitohappoasidoosin riskin suurenemiseen. Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.5.

##### Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2.

Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

### Sydämen toiminta

Sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi. Potilailla, joilla on vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, Jentaduetto-valmistetta voidaan käyttää, jos sydämen ja munuaisten toimintaa seurataan säännöllisesti. Potilailla, jotka kärsivät akuutista ja epävakaasta sydämen vajaatoiminnasta, Jentaduetto-valmisteen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

### Leikkaushoito

Metformiinihoito on tauotettava yleisanestesiassa tai spinaali- tai epiduraalianestesiassa tehtävän leikkauksen yhteydessä. Hoito voidaan aloittaa uudelleen aikaisintaan 48 tunnin kuluttua leikkauksesta tai peroraalisen ravitsemuksen aloittamisesta, mikäli munuaistoiminta on arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi.

### Läkkäät potilaat

80-vuotiaiden tai vanhempien potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.2).

### Kliinisen tilan muutokset potilailla, joiden tyypin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa

Jentaduetto sisältää metformiinia. Jos potilaalle, jonka tyypin 2 diabetes on aiemmin ollut hyvässä hoitotasapainossa Jentaduetto-hoidon aikana, kehittyy laboratorioarvojen poikkeavuuksia tai kliininen sairaus (etenkin oireiltaan epäselvä sairaus, jonka diagnosointi on vaikeaa), hänet on arvioitava viipymättä ketoasidoosin ja maitohappoasidoosin varalta. Arvioinnin yhteydessä on määritettävä seerumin elektrolyytti- ja ketoainearvot, verensokeri ja tarvittaessa veren pH ja laktaatti-, pyruvaatti- ja metformiinipitoisuudet. Jos potilaalla on kumpi tahansa asidoosi, Jentaduetto-hoito lopetetaan välittömästi ja ryhdytään asianmukaisiin toimiin tilanteen korjaamiseksi.

### Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen kehittymisen riski. Linagliptiinin tultua kliiniseen käyttöön on spontaanisti raportoitu haittavaikutuksena akuuttia haimatulehdusta. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, Jentaduetto-valmisteen käyttö pitää lopettaa ja jos haimatulehdus diagnosoidaan, Jentaduetto-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilaalla on aikaisemmin ollut haimatulehdus.

### Rakkulainen pemfigoidi

Linagliptiinia käyttäneillä potilailla on myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoitu rakkulaista pemfigoidia. Jos epäillään rakkulaista pemfigoidia, Jentaduetto-hoito on lopetettava.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Näitä tutkimuksia on kuitenkin tehty kummallakin vaikuttavalla aineella, eli linagliptiinilla ja metformiinilla. Toistuvien linagliptiini- ja metformiiniannosten samanaikainen anto ei muuttanut merkittävästi linagliptiinin eikä metformiinin farmakokinetiikkaa terveillä koehenkilöillä eikä potilailla.

### Linagliptiini

#### *In vitro -arvio yhteisvaikutuksista*

Linagliptiini on CYP-isoentsyymi CYP3A4:n heikko kilpaileva ja heikko tai kohtalaisen voimakas estäjä, mutta se ei estä muita CYP-isoentsyymejä. Se ei ole CYP-isoentsyymien induktori.

Linagliptiini on P-glykoproteiinin substraatti, ja se estää heikosti digoksiinin P-glykoproteiinvälitteistä kuljetusta. Näiden tulosten ja yhteisvaikutuksia arvioineiden *in vivo* -tutkimusten perusteella on epätodennäköistä, että linagliptiini aiheuttaa yhteisvaikutuksia muiden P-glykoproteiinin substraattien kanssa.

## *In vivo -arvio yhteisvaikutuksista*

### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset linagliptiiniin

Alla esitetyt kliiniset tutkimustiedot viittaavat siihen, että kliinisesti merkitsevien yhteisvaikutusten riski samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden kanssa on pieni.

#### Metformiini:

Metformiinihydrokloridi ei muuttanut kliinisesti merkitsevästi linagliptiinin farmakokinetiikkaa terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 850 mg kolmesti vuorokaudessa yhdessä kerran vuorokaudessa annetun 10 mg:n linagliptiiniannoksen kanssa.

#### Sulfonyyliureat:

5 mg:n linagliptiiniannoksen vakaan tilan farmakokinetiikka ei muuttunut, kun samanaikaisesti annettiin yksi 1,75 mg:n annos glibenklamidia (glyburidia).

#### Ritonaviiri:

Kun 5 mg:n kerta-annos linagliptiinia annettiin yhdessä useiden 200 mg:n ritonaviiriannosten (voimakas P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n estäjä) kanssa suun kautta, suureni linagliptiinin AUC-arvo noin kaksinkertaiseksi ja  $C_{max}$ -arvo noin kolminkertaiseksi. Sitoutumattomat pitoisuudet, jotka ovat yleensä vähemmän kuin 1 % linagliptiinin terapeuttisesta annoksesta, suurenevät 4-5 kertaiseksi yhtäaikaisen ritonaviiri-annoksen jälkeen. Plasman vakaan tilan linagliptiinipitoisuuksien simuloinnit ritonaviiriin kanssa ja ilman sitä osoittivat, että pitoisuuden kasvuun ei liity kumuloitumisen lisääntymistä. Näiden linagliptiinin farmakokinetiikassa tapahtuvien muutosten ei katsottu olevan kliinisesti merkitseviä. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei siten ole odotettavissa muiden P-glykoproteiinin /CYP3A4:n estäjien kanssa.

#### Rifampisiini:

Linagliptiinin 5 mg annos yhdessä rifampisiinin (voimakas P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n indusoija) kanssa toistuvaisannoksina pienensi linagliptiinin vakaan tilan AUC-arvoa 39,6 % ja  $C_{max}$ -arvoa 43,8 %, ja pienensi noin 30 % DPP-4:n estoa linagliptiinin pitoisuuden ollessa alimmillaan. Siksi linagliptiinin täyttä tehoa ei ehkä saavuteta annettaessa sitä yhdessä voimakkaiden P-glykoproteiinin induktorien kanssa, erityisesti jos niitä annetaan pitkään. Samanaikaista antoa muiden voimakkaiden P-glykoproteiinin ja CYP3A4:n induktorien, kuten karbamatsepiinin, fenobarbitaalin tai fenytoiinin, kanssa ei ole tutkittu.

### Linagliptiiniin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Kuten alla esitetään, kliinissä tutkimuksissa linagliptiinilla ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta metformiinin, glibenklamidin, simvastatiinin, varfariinin, digoksiinin eikä oraalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan. Tämä osoittaa *in vivo*, että linagliptiinin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C8:n, CYP2C9:n, P-glykoproteiinin ja orgaanisten kationien kuljettajan (organic cationic transporter, OCT) substraattien kanssa ovat epätodennäköisiä.

#### Metformiini:

Linagliptiini ei muuttanut merkitsevästi metformiinihydrokloridin (OCT:n substraatin) farmakokinetiikkaa terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 10 mg toistuvina päivittäisinä annoksina yhdessä 850 mg:n metformiiniannoksen kanssa. Linagliptiini ei siten estä OCT-välitteistä kuljetusta.

#### Sulfonyyliureat:

Kun toistuvia 5 mg:n annoksia linagliptiinia ja 1,75 mg:n kerta-annos glibenklamidia (glyburidia) annettiin samanaikaisesti suun kautta, glibenklamidin AUC-arvo ja  $C_{max}$ -arvo pienenevät 14 %, mikä ei ole kliinisesti merkitsevää. Glibenklamidin metaboloitumisesta vastaa ensisijaisesti CYP2C9, joten nämä tulokset tukevat johtopäätöstä, että linagliptiini ei ole CYP2C9:n estäjä. Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei siksi ole odotettavissa muiden sulfonyyliureoiden (esim. glipitsidin, tolbutamidin ja glimepiridin) kanssa, jotka, kuten glibenklamidi, eliminoituvat ensisijaisesti CYP2C9:n välityksellä.

#### Digoksiini:

Linagliptiinilla ei ollut vaikutusta digoksiinin farmakokinetiikkaan terveiden tutkimushenkilöiden elimistössä, kun sitä annettiin 5 mg toistuvina annoksina yhdessä toistuvien 0,25 mg:n digoksiiniannosten kanssa. Linagliptiini ei siten estä P-glykoproteiinivälitteistä kuljetusta *in vivo*.

#### Varfariini:

Toistuvat päivittäiset 5 mg:n linagliptiiniannokset eivät muuttaneet S(-) tai R(+) varfariinin, CYP2C9:n substraatin kerta-annoksen farmakokinetiikkaa.

#### Simvastatiini:

Toistuvat päivittäiset linagliptiiniannokset vaikuttivat vain hyvin vähän simvastatiinin, herkän CYP3A4-substraatin, vakaan tilan farmakokinetiikkaan terveissä tutkimushenkilöissä. Kun linagliptiinia annettiin 10 mg eli enemmän kuin hoitoannos yhdessä 40 mg:n simvastatiiniannoksen kanssa päivittäin kuuden vuorokauden ajan, plasman simvastatiinipitoisuuden AUC-arvo suureni 34 % ja  $C_{max}$ -arvo 10 %.

#### Nieltävät ehkäisyvalmisteet:

Samanaikaisesti annettu 5 mg:n linagliptiiniannos ei muuttanut levonorgestreelin eikä etinyyliestradiolin vakaan tilan farmakokinetiikkaa.

#### Metformiini

##### *Lääkeyhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta*

Glukokortikoideilla (systemiset ja paikalliset), beeta-2-agonisteilla ja diureeteilla on luontainen veren glukoosipitoisuutta suurentava vaikutus. Tästä on kerrottava potilaille, ja glukoosiarvoja on seurattava tavanomaista tiheämmin, erityisesti kun hoito näillä lääkkeillä aloitetaan. Diabeteslääkkeen annosta on muutettava tarvittaessa näiden lääkkeiden käytön aikana sekä käytön lopettamisen yhteydessä.

Jotkin lääkevalmisteet voivat huonontaa munuaistoimintaa, mikä voi suurentaa maitohappoasidoosin riskiä. Tällaisia ovat esimerkiksi tulehduskipulääkkeet, myös selektiiviset syklo-oksigenaasi (COX) II:n estäjät, ACE:n estäjät, angiotensiini II -reseptorin salpaajat ja diureetit, etenkin loop-diureetit. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen, jos tällaisia valmisteita otetaan käyttöön tai käytetään yhdessä metformiinin kanssa.

#### Orgaaniset kationiset kuljetusaineet (OCT)

Metformiini on substraatti molemmille kuljetusaineille OCT1 ja OCT2.

Metformiinin samanaikainen ottaminen seuraavien aineiden kanssa:

- OCT1-estäjät (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin vaikutusta
- OCT1:tä indusoivat aineet (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen vaikutusta
- OCT2-estäjät (kuten simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli) saattavat vähentää metformiinin eliminaatiota munuaisten kautta, ja näin lisätä metformiinin pitoisuutta plasmassa
- aineet, jotka estävät sekä OCT1:tä ja OCT2:ta (kuten kritsotinibi ja olabaribi) saattavat vaikuttaa metformiinin tehoon ja sen eliminaatioon munuaisten kautta

Varovaisuutta tulisi näin ollen noudattaa otettaessa näitä lääkkeitä samanaikaisesti metformiinin kanssa, etenkin potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa, koska tämä voi nostaa metformiinin pitoisuutta plasmassa. Tarvittaessa voidaan harkita annoksen muuttamista, koska OCT:tä estävät/indusoivat aineet voivat vaikuttaa metformiinin tehoon.



*Samanaikaista käyttöä ei suositella*

#### Alkoholi

Alkoholi-intoksikaatioon liittyy suurentunut maitohappoasidoosin riski etenkin paaston, vajaaravitsemuksen tai maksan vajaatoiminnan yhteydessä.

#### Jodivarjoaineet

Metformiinihoito on lopetettava ennen kuvantamistutkimusta tai sen yhteydessä ja aloitettava uudelleen vasta vähintään 48 tunnin kuluttua, kun munuaistoiminta on ensin arvioitu uudelleen ja todettu stabiiliksi; ks. kohdat 4.2 ja 4.4.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Linagliptiinin käyttöä raskaana olevien naisten hoitoon ei ole tutkittu. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Vähäiset tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana viittaavat siihen, että hoitoon ei liity synnynäisten epämuodostumien riskin suurenemista. Eläinkokeissa metformiinilla ei ole havaittu haitallisia lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Ei-kliinisissä lisääntymistutkimuksissa linagliptiinin ja metformiinin samanaikaisella käytöllä ei havaittu olevan additiivista teratogeenista vaikutusta.

Jentaduetto-hoitoa ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, Jentaduetto-hoito on lopetettava ja potilaan on siirryttävä mahdollisimman pian insuliinihoitoon, jotta poikkeaviin veren glukoosipitoisuuksiin liittyvä sikiöepämuodostumariski voidaan minimoida.

#### Imetys

Eläintutkimuksissa on todettu, että sekä metformiini että linagliptiini erittyvät rotan maitoon. Pieniä määriä metformiinia erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö linagliptiini ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Jentaduetto-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### Hedelmällisyys

Jentaduetto-valmisteen vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Linagliptiinilla ei havaittu olevan haitallista vaikutusta uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Jentaduetto-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on kuitenkin varoitettava hypoglykemian riskistä, jos Jentaduetto-valmistetta käytetään samanaikaisesti sellaisten diabeteslääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa (esim. sulfonyyliureat).

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

2,5 mg x 2 linagliptiiniannoksen (tai bioekvivalentin 5 mg x 1 annoksen) turvallisuutta samanaikaisen metformiinihoidon yhteydessä on arvioitu yli 6 800 potilaalla, joilla oli tyyppin 2 diabetes.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa yli 1 800 potilasta käytti hoitoannosta (joko 2,5 mg x 2 linagliptiiniannos tai bioekvivalentti 5 mg x 1 annos) yhdessä metformiinin kanssa  $\geq$  12/24 viikon ajan.

Seitsemän lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmällä (54,3 %) ja 2,5 mg linagliptiiniannoksen ja metformiinin yhdistelmällä (49,0 %). Haittatapahtumista johtuvan hoidon

keskeyttämisen yleisyys oli samaa luokkaa lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmällä (3,8 %) ja 2,5 mg linagliptiiniannoksen ja metformiinin yhdistelmällä (2,9 %).

Yleisimmin ilmoitettu linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidon hättävähäikutus oli ripuli (1,6 %), jonka esiintyvyys oli samaa luokkaa kuin metformiinin ja lumelääkkeen yhdistelmällä (2,4 %). Jos Jentaduetto-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa, hypoglykemiaa voi esiintyä (≥ 1 potilaalla 10:stä).

#### Taulukoitu hättävähäikutusluettelo

Seuraavassa esitetään kaikissa kliinisissä linagliptiiniä + metformiinia yksin tai muun diabeteslääkityksen lisänä koskeneissa tutkimuksissa ilmoitetut hättävähäikutukset elinjärjestelmäluokittain.

Hättävähäikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 2 Linagliptiinia + metformiinia yksin tai muun diabeteslääkityksen lisänä käyttäneillä potilailla ilmoitetut hättävähäikutukset (yleisyydet saatu lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhdistetystä analyysistä) kliinisessä tutkimuksessa ja valmisteen tultua kliiniseen käyttöön

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b> Hättävähäikutus	<b>Hättävähäikutukset hoito-ohjelman mukaan</b> linagliptiini/metformiini	<b>Hättävähäikutukset hoito-ohjelman mukaan</b> linagliptiini/metformiini/sulfonyyliurea	<b>Hättävähäikutukset hoito-ohjelman mukaan</b> linagliptiini/metformiini/insuliini ***	<b>Hättävähäikutukset hoito-ohjelman mukaan</b> linagliptiini/metformiini/empagliflottiini
<b>Infektiot</b>				
Nenänielun tulehdus	melko harvinainen	tuntematon	melko harvinainen	tuntematon
<b>Immuunijärjestelmä</b>				
Yliherkkyys (esim. keuhkoputkien hyperreaktiivisuus)	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	tuntematon
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>				
Yskä	melko harvinainen	tuntematon	melko harvinainen	tuntematon
<b>Ruoansulatuselimistö</b>				
Ruokahalun heikkeneminen	melko harvinainen	tuntematon	tuntematon	tuntematon
Ripuli	yleinen	melko harvinainen	melko harvinainen	tuntematon
Pahoinvointi	melko harvinainen	melko harvinainen	yleinen	tuntematon
Haimatulehdus	tuntematon	tuntematon	melko harvinainen	tuntematon
Oksentelu	melko harvinainen	melko harvinainen	tuntematon	melko harvinainen
Ummetus			melko harvinainen	

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b> Haittavaikutus	<b>Haittavaikutukset hoito-ohjelman mukaan</b> linagliptiini/metformiini	<b>Haittavaikutukset hoito-ohjelman mukaan</b> linagliptiini/metformiini/sulfonyyliurea	<b>Haittavaikutukset hoito-ohjelman mukaan</b> linagliptiini/metformiini/insuliini ***	<b>Haittavaikutukset hoito-ohjelman mukaan</b> linagliptiini/metformiini/empagliflotsiini
<b>Maksa ja sappi</b>				
Maksasairaudet			melko harvinainen	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>				
Hypoglykemia		hyvin yleinen		
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>				
Angioedeema*	harvinainen			
Urtikaria*	harvinainen			
Ihottuma*	melko harvinainen			
Kutina	melko harvinainen	melko harvinainen	melko harvinainen	tuntematon
Rakkulainen pemfigoidi*	tuntematon			
<b>Tutkimukset</b>				
Veren amylaasipitoisuuden nousu	melko harvinainen	melko harvinainen	tuntematon	melko harvinainen
Kohonnut lipaasiarvo**	yleinen			

\* Kliinisessä käytössä saadut kokemukset, sisältää lumekontrolloidut linagliptiini+metformiini-tutkimukset, joissa taustalla annettiin sulfonyyliureaa, insuliinia +/- suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä ja empagliflotsiinia.

\*\* Kliinisissä tutkimuksissa havaittu lipaasin kohoaminen > 3x normaalialueen alaraja

\*\*\* Esiintymistiheys on laskettu yhdistetystä 549 potilaan aineistosta.

#### *Lisätietoa valmisteen yksittäisistä vaikuttavista aineista*

Valmisteen yksittäisten vaikuttavien aineiden käytön yhteydessä ilmoitettuja haittavaikutuksia saattaa esiintyä myös Jentaduetto-hoidon yhteydessä, vaikka niitä ei olisikaan havaittu valmisteella tehtyjen kliinisten tutkimusten yhteydessä.

#### Metformiini:

Metformiinin tiedossa olevat haittavaikutukset, joita ei ilmoitettu Jentaduetto-valmistetta saaneilla potilailla, luetellaan taulukossa 3.

Taulukko 3 Pelkkää metformiinihoitoa\* käyttäneillä potilailla ilmoitetut haittavaikutukset, joita ei ole havaittu Jentaduetto-hoitoa käyttäneillä potilailla

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b> Haittavaikutus	<b>Haittavaikutukset hoito-ohjelman mukaan metformiini monoterapiana</b>
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Maitohappoasidoosi	hyvin harvinainen
B <sub>12</sub> -vitamiinipuutos	hyvin harvinainen
<b>Hermosto</b>	
Makuaistin häiriöt	yleinen
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Vatsakipu	hyvin yleinen
<b>Maksa ja sappi</b>	
Hepatiitti	hyvin harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Ihoreaktiot, kuten punoitus, nokkosrokko	hyvin harvinainen

\*Katso lisätietoja metformiinin valmisteyhteenvedosta

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### *Hypoglykemia*

Yhdessä tutkimuksessa linagliptiinia käytettiin metformiinin ja sulfonyyliurean lisänä. Kun linagliptiinia ja metformiinia käytettiin samanaikaisesti sulfonyyliurean kanssa, yleisimmin ilmoitettu haittatapahtuma oli hypoglykemia (23,9 % linagliptiini-, metformiini- ja sulfonyyliureahoidolla ja 16,0 % lume-, metformiini- ja sulfonyyliureahoidolla).

Kun linagliptiinia ja metformiinia annosteltiin samanaikaisesti insuliinin kanssa, yleisimmin ilmoitettu haittatapahtuma oli hypoglykemia. Sen esiintyvyys oli kuitenkin verrattavissa lumelääkkeen ja metformiinin sekä insuliinin yhdistelmään (29,5 % linagliptiini-, metformiini- ja insuliinihoidolla ja 30,9 % lume-, metformiini- ja insuliinihoidolla), ja vaikeiden tapausten määrä oli alhainen (1,5 % ja 0,9 %).

##### *Muita haittavaikutuksia*

Ruoansulatuskanavan häiriöitä kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja ruokahaluttomuutta (taulukko 2) ja vatsakipua (taulukko 3) esiintyy yleensä Jentaduetto- tai metformiinihydrokloridi-hoidon alussa, ja ne menevät useimmiten ohi itsestään. Ennalta ehkäisevänä toimenpiteenä suositellaan, että Jentaduetto-valmisteen vuorokausiannos jaetaan 2 annokseen, jotka otetaan aterian yhteydessä tai sen jälkeen. Gastrointestinaalista siedettävyyttä voidaan parantaa myös suurentamalla annosta hitaasti.

Pitkäaikaiseen metformiinihoitoon on liittynyt B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymisen heikkenemistä (taulukko 3), joka voi hyvin harvinaisissa tapauksissa johtaa kliinisesti merkittävään B<sub>12</sub>-vitamiinipuutokseen (esim. megaloplastinen anemia).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## 4.9 Yliannostus

### Linagliptiini

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui terveitä tutkimushenkilöitä, linagliptiinin 600 mg:n kerta-annoksiin (120-kertainen annos suositeltuun annokseen verrattuna) ei liitetty annosriippuvaisten haittavaikutusten lisääntymistä. Yli 600 mg:n annoksista ihmisille ei ole kokemusta.

### Metformiini

Hypoglykemiaa ei ole havaittu enintään 85 g metformiinihydrokloridiannoksilla. Näillä annoksilla on kuitenkin esiintynyt maitohappoasidoosia. Suuri metformiinihydrokloridiyliannos tai samanaikaiset muut riskitekijät voivat johtaa maitohappoasidoosiin. Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa. Laktaatin ja metformiinihydrokloridin eliminaatio onnistuu tehokkaimmin hemodialyysin avulla.

### Hoito

Yliannostustapauksissa on perusteltua aloittaa tavanomaiset tukitoimenpiteet, esimerkiksi poistaa imeytymätön lääkeaine ruoansulatuskanavasta, tarkkailla potilaan tilaa ja käynnistää hoitotoimenpiteet tarpeen vaatiessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, oraalisten veren glukoosipitoisuutta pienentävien lääkkeiden yhdistelmävalmisteet, ATC-koodi: A10BD11

Jentaduetto on yhdistelmävalmiste, joka sisältää kahta diabeteslääkettä. Niiden vaikutusmekanismit täydentävät toisiaan, mikä parantaa tyypin 2 diabeetikon glukoositasapainoa. Nämä lääkkeet ovat linagliptiini, joka on dipeptidyylipeptidaasi-4:n eli DPP-4:n estäjä, ja metformiinihydrokloridi, joka kuuluu biguanidien lääkeryhmään.

### Linagliptiini

#### *Vaikutusmekanismi*

Linagliptiini on DPP-4-entsyymien (dipeptidyylipeptidaasi 4) estäjä. DPP-4 osallistuu inkretiinihormonien GLP-1 (glukagonin kaltainen peptidi-1) ja GIP (glukoosista riippuvainen insulinoerooppinen polypeptidi) aktiivisuuden estoon. DPP-4-entsyymi hajottaa nämä hormonit nopeasti. Molemmat inkretiinihormonit osallistuvat glukoositasapainon fysiologiseen säätelyyn. Inkretiinihormoneja vapautuu matalan perustason verran koko vuorokauden ajan, ja pitoisuudet suurenevät heti aterioiden jälkeen. GLP-1 ja GIP lisäävät insuliinin tuotantoa ja vapautumista haiman beetasoluista, kun veren glukoosipitoisuus on normaali tai suurentunut. Lisäksi GLP-1 vähentää glukagonin vapautumista haiman alfasoluista, mikä pienentää maksan glukoosintuotantoa. Linagliptiini sitoutuu erittäin tehokkaasti ja palautuvasti DPP-4:ään, ja siksi se suurentaa ja pidentää aktiivisen inkretiinin pitoisuutta. Linagliptiini lisää insuliinin vapautumista ja pienentää glukagonipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti ja parantaa siten glukoositasapainoa. Linagliptiini sitoutuu selektiivisesti DPP-4:ään, ja selektiivisyys on > 10 000-kertainen verrattuna DPP-8:n tai DPP-9:n aktiivisuuteen *in vitro*.

### Metformiini

#### *Vaikutusmekanismi*

Metformiinihydrokloridi on biguanidien ryhmään kuuluva lääke, joka alentaa veren glukoosipitoisuutta sekä aterioiden välillä että niiden jälkeen. Se ei kiihdytä insuliinin eritystä eikä siten aiheuta hypoglykemiaa.

Metformiinihydrokloridi voi vaikuttaa kolmella tavalla:

- (1) estämällä glukoosin uudismuodostusta ja glykogenolyysiä ja vähentämällä siten maksan glukoosintuotantoa
- (2) lisäämällä insuliiniherkkyyttä lihaksissa, mikä tehostaa glukoosin soluunottoa ja hyväksikäyttöä perifeerisissä kudoksissa
- (3) hidastamalla glukoosin imeytymistä suolistosta.

Metformiinihydrokloridi stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasi-entsyymiin.

Metformiinihydrokloridi lisää solukalvon spesifisten glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) kuljetuskapasiteettia.

Metformiinihydrokloridi vaikuttaa suotuisasti ihmisen rasva-aineenvaihduntaan riippumatta sen vaikutuksesta veren glukoosipitoisuuteen. Tämä on osoitettu terapeuttisilla annoksilla kontrolloiduissa keskipitkissä tai pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa: metformiini alentaa kokonaiskolesteroli-, LDL-kolesteroli- ja triglyseridiarvoja.

#### *Kliininen teho ja turvallisuus*

##### Linagliptiini metformiinihoidon lisänä

Linagliptiinin tehoa ja turvallisuutta yhdessä metformiinin kanssa arvioitiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 24 viikon pituisessa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino oli pelkällä metformiinihoidolla riittämätön. Linagliptiini metformiinihoidon lisänä paransi HbA<sub>1c</sub>-arvoja merkittävästi (-0,64 % muutos verrattuna lumeeseen) lähtötilanteen keskiarvoon (8 %) nähden. Linagliptiini paransi merkittävästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (-1,2 mmol/l) ja 2 tuntia aterian jälkeen mitattuja glukoosiarvoja (-3,7 mmol/l) verrattuna lumeeseen. Linagliptiinihoidolla suurempi osuus potilaista saavutti < 7,0 % HbA<sub>1c</sub>-tavoitearvon (linagliptiinihoidolla 28,3 % kun taas lumehoidolla 11,4 %). Hypoglykemian ilmaantuvuus oli linagliptiiniyryhmässä samaa luokkaa kuin lumeryhmässä. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja.

24 viikon pituisessa, lumekontrolloidussa, faktorikokeena toteutetussa tutkimuksessa, jossa valmistetta arvioitiin ensimmäisenä hoitona, 2,5 mg x 2 linagliptiinihoito yhdessä metformiinin (500 tai 1 000 mg x 2) kanssa paransi glykemiaparametreja merkittävästi enemmän kuin kumpikaan hoito yksinään (lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-keskiarvo 8,65 %) (yhteenveto taulukossa 4).

Taulukko 4: Glykemiaparametrit viimeisellä käynnillä (24 viikon pituinen tutkimus) linagliptiini-, metformiini- ja yhdistelmähoidoilla potilailla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön pelkkää ruokavaliohoitoa ja liikuntaa käytettäessä

	<b>lume- lääke</b>	<b>linaglip- tiini 5 mg x 1<sup>1</sup></b>	<b>metfor- miini- hydro- kloridi 500 mg x 2</b>	<b>linaglip- tiini 2,5 mg x 2<sup>1</sup> + metfor- miini- hydro- kloridi 500 mg x 2</b>	<b>metfor- miini- hydro- kloridi 1 000 mg x 2</b>	<b>linaglip- tiini 2,5 mg x 2<sup>1</sup> + metfor- miini- hydro- kloridi 1 000 mg x 2</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Potilasmäärä	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Ero lumeeseen nähden (korjattu keskiarvo) (95 % lv)	--	-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)
HbA <sub>1c</sub> -arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (n, %)	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Lisähoitoa saaneet potilaat (%)	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>Plasman paastoglukoosi (mmol/l)</b>						
Potilasmäärä	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Lähtötilanne (keskiarvo)	11,3	10,8	10,6	11,1	10,6	10,9
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	0,6	-0,5	-0,9	-1,8	-1,8	-2,7
Ero lumeeseen nähden (korjattu keskiarvo) (95 % lv)	--	-1,1 (-1,7, - 0,3)	-1,4 (-2,1, -0,8)	-2,4 (-3,1, -1,7)	-2,3 (-3,1, -1,7)	-3,3 (-4,0, -2,6)

<sup>1</sup> Linagliptiinin kokonaisvuorokausiannos on 5 mg

HbA<sub>1c</sub>-keskiarvo pieneni yleensä enemmän lähtötilanteeseen nähden, jos potilaan HbA<sub>1c</sub>-lähtöarvo oli suuri. Vaikutus plasman lipidiarvoihin oli yleensä neutraali. Painon lasku oli linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidolla samaa luokkaa kuin pelkällä metformiinihoidolla tai lumelääkkeellä, kun taas pelkkää linagliptiinihoitoa käyttäneiden potilaiden paino ei muuttunut lähtötilanteesta. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli samaa luokkaa kaikissa hoitoryhmissä (lume 1,4 %, 5 mg linagliptiini 0 %, metformiini 2,1 % ja 2,5 mg linagliptiini + metformiini kahdesti vuorokaudessa 1,4 %).

2,5 mg x 2 vs. 5 mg x 1 linagliptiiniannosten tehoa ja turvallisuutta yhdessä metformiinin kanssa vertailtiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 12 viikon pituisessa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino oli pelkällä metformiinihoidolla riittämätön. HbA<sub>1c</sub>-arvo pieneni molemmilla linagliptiiniannoksilla merkitsevästi ja muutos oli samaa luokkaa (lv: -0,07- 0,19): 5 mg x 1 annos johti -0,80 % pienenemiseen (lähtöarvo 7,98 %) ja 2,5 mg x 2 annos -0,74 % pienenemiseen

(lähtöarvo 7,96 %) verrattuna lumelääkkeeseen. Hypoglykemian ilmaantuvuus oli linagliptiini-ryhmässä samaa luokkaa kuin lumeryhmässä. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja.

#### Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan

Linagliptiinin (5 mg) tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumeeseen 24 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino metformiinilla ja sulfonyyliurealla oli riittämätön. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoa (-0,62 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8,14 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta.

Linagliptiini paransi merkitsevästi myös HbA<sub>1c</sub>-tavoitearvon < 7,0 % saavuttamista (linagliptiini-ryhmässä 31,2 % kun taas lumeryhmässä 9,2 %), ja myös plasman paastoglukoosi pieneni -0,7 mmol/l lumehoitoon verrattuna. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja.

#### Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja empagliflotsiinidin yhdistelmähoitoon

Potilailla, joilla hoitotasapaino oli riittämätön metformiinilla ja empagliflotsiinidin ((10 mg (n=247) tai 25 mg (n=217)), linagliptiini 5 mg hoidon lisänä 24 viikon ajan laski lähtötilanteen HbA<sub>1c</sub>-arvon korjattuja keskiarvoja -0,53 % (merkitsevä ero lumelääkkeeseen hoidon lisänä -0,32 % (95 % lv -0,52, -0,13) ja -0,58 % (merkitsevä ero lumelääkkeeseen hoidon lisänä -0,47 % (95 % lv -0,66; -0,28)). Lumehoitoon nähden tilastollisesti merkitsevästi suurempi osa potilaista, joilla HbA<sub>1c</sub>-arvo lähtötilanteessa oli  $\geq$  7,0 % ja jotka saivat 5 mg linagliptiinia, saavutti HbA<sub>1c</sub>-tavoitearvon < 7 %.

#### Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja insuliiniin

Lumelääkekontrolloidussa 24 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa arvioitiin linagliptiinin (5 mg kerran vuorokaudessa) tehoa ja turvallisuutta, kun se lisättiin käytössä olevan insuliinihoidon tai insuliini-metformiini-yhdistelmähoiton rinnalle. Tässä tutkimuksessa 83 % potilaista käytti metformiinia yhdessä insuliinin kanssa. Linagliptiini yhdessä metformiinin ja insuliinin kanssa paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoja tässä alaryhmässä -0,68 % (lv: -0,78; -0,57) korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 8,28 %) verrattaessa lumelääkkeeseen yhdessä metformiinin ja insuliinin kanssa. Potilaiden paino ei muuttunut merkittävästi lähtötasosta kummassakaan ryhmässä.

#### Tiedot 24 kuukauden ajalta linagliptiinin käytöstä yhdessä metformiinin kanssa verrattuna glimepiridin käyttöön

Tutkimuksessa, jossa verrattiin 5 mg:n linagliptiiniannoksen tai glimepiridihoitoon (keskimääräinen annos 3 mg) lisäämisen tehoa ja turvallisuutta potilaille, joiden glukoositasapaino pelkällä metformiinilla ei ollut riittävän hyvä, keskimääräiset HbA<sub>1c</sub>-arvojen alenemiset olivat linagliptiinilla -0,16 % (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 7,69 %) ja glimepiridillä -0,36 % (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 7,69 %). Keskimääräinen hoitoero oli 0,20 % (97,5 %:n luottamusväli 0,09; 0,299). Hypoglykemiaa ilmeni linagliptiini-ryhmässä (7,5 %) merkitsevästi vähemmän kuin glimepiridiryhmässä (36,1 %). Linagliptiinia saaneiden potilaiden paino laski merkitsevästi (keskimäärin -1,39 kg), kun taas glimepiridiä saaneiden potilaiden paino nousi merkitsevästi (keskimäärin +1,29 kg) lähtötasosta.

#### Linagliptiini lisälääkkeenä iäkkäillä potilailla (70-vuotiaille tai vanhemmille), joilla oli tyypin 2 diabetes

Linagliptiinin tehoa ja turvallisuutta iäkkäillä potilailla (70-vuotiailla tai vanhemmilla), joilla oli tyypin 2 diabetes, arvioitiin 24 viikon pituisessa kaksoissokkotutkimuksessa. Potilaat saivat metformiinia ja/tai sulfonyyliureaa ja/tai insuliinia taustahoitona. Taustalla annettavien diabeteslääkkeiden annokset pidettiin vakaina ensimmäisen 12 viikon aikana, jonka jälkeen annosten säätäminen sallittiin. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA<sub>1c</sub>-arvoja (-0,64 %:n muutos verrattuna lumelääkkeeseen 24 viikon jälkeen) 7,8 %:n lähtötason HbA<sub>1c</sub>-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös plasman paastoglukoosiarvoja (FPG) lumehoitoon verrattuna. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja.



Yhdistetyssä analyysissä, jossa oli mukana iäkkäitä (70-vuotiaita tai vanhempia) tyyppin 2 diabetespotilaita (n = 183) ja jotka käyttivät sekä metformiinia että perusinsuliinia taustahoitona, linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja insuliiniin paransi merkittävästi HbA<sub>1c</sub>-arvoja -0,81 % (Iv: -1,10; -0,61) korjattu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta (keskimääräinen HbA<sub>1c</sub>-arvon lähtötaso 8,13 %) verrattaessa lumelääkkeeseen yhdessä metformiinin ja insuliinin kanssa.

#### Sydän- ja verisuonitapahtumien riski

Linagliptiinihoitoon ei todettu liittyvän suurentunutta sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä prospektiivisessa meta-analyysissä, joka kattoi riippumattomasti todetut sydän- ja verisuonitapahtumat yhdeksästätoista kliinisestä tutkimuksesta (tutkimusten kesto vaihteli 18 viikosta 24 kuukauteen). Tutkimuksiin osallistui 9459 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta. Ensisijainen päätetapahtuma (sydän- ja verisuonikuolema tai aika ensimmäiseen sydän- ja verisuonikuolemaan, muu kuin kuolemaan johtanut sydäninfarkti, muu kuin kuolemaan johtanut aivohalvaus tai sairaalaan joutuminen epästabiliin rasisurintakivun seurauksena) oli ei-merkittävästi pienempi linagliptiinia saaneilla verrattuna yhdistettyihin vaikuttaviin vertailulääkkeisiin ja lumelääkkeisiin [riskisuhde 0,78 (95 %-n luottamusväli 0,55; 1,12)]. Ensisijaisia tapahtumia oli kaiken kaikkiaan linagliptiinia saaneiden ryhmässä 60 ja vertailulääkkeitä saaneiden ryhmässä 62. Suurentuneesta sydän- ja verisuonitapahtumien riskistä ei ole tähän mennessä merkkejä, mutta tapahtumien lukumäärä kliinisissä tutkimuksissa estää tekemästä varmaa johtopäätöstä. Sydän- ja verisuonitapahtumien määrä oli kuitenkin samanlainen linagliptiini- ja lumelääkeryhmissä (1,03 % linagliptiiniryhmässä ja 1,35 % lumelääkeryhmässä).

#### Metformiini

Satunnaistettu seurantalutkimus (UKPDS) on vahvistanut veren glukoosipitoisuuden intensiivisen säätelyn pitkäaikaisen hyödyn tyyppin 2 diabeteksessa. Analysoidut tulokset osoittivat, että ylipainoisilla metformiinilla hoidetuilla potilailla, joilla pelkkä ruokavaliohoito oli epäonnistunut:

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski pieneni merkittävästi metformiiniryhmässä (29,8 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta),  $p = 0,0023$ , ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden potilaiden yhdistettyihin tuloksiin verrattuna (40,1 tapahtumaa / 1000 potilasvuotta),  $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 7,5 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 12,7 tapausta / 1000 potilasvuotta,  $p = 0,017$
- kaikkien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 13,5 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkällä ruokavaliolla hoidettu ryhmä 20,6 tapausta / 1000 potilasvuotta ( $p = 0,011$ ) ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneet ryhmät 18,9 tapausta / 1000 potilasvuotta ( $p = 0,021$ )
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 11 tapausta / 1000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 18 tapausta / 1000 potilasvuotta, ( $p = 0,01$ ).

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Jentadueton valmisteen käytöstä kaikkien tyyppin 2 diabetesta sairastavien pediatristen potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Bioekvivalenssitutkimuksissa terveillä henkilöillä havaittiin, että Jentadueton-yhdistelmätablettihoito (linagliptiini/metformiinihydrokloridi) on bioekvivalentti verrattuna erillisillä linagliptiini- ja metformiinihydrokloriditableteilla toteutettuun hoitoon.

Jentaduetto 2,5/1 000 mg -tablettien antaminen ruoan kanssa ei muuttanut kokonaislinagliptiini-alku-asteesta. Ruoka ei vaikuttanut metformiinin AUC-arvoon, mutta pienensi metformiinin keskimääräistä huippupitoisuutta seerumissa 18 %. Ruokailu hidasti 2 tunnilla metformiinin huippupitoisuuksien saavuttamista seerumissa. Nämä muutokset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

Jentaduetto-valmisteen kummankin vaikuttavan aineen farmakokinetiikasta kerrotaan seuraavassa.

### Linagliptiini

Linagliptiinin farmakokinetiikkaa terveiden henkilöiden ja tyyppin 2 diabeetikoiden elimistössä on tutkittu perusteellisesti. Kun linagliptiinia annettiin terveille vapaaehtoisille henkilöille tai potilaille 5 mg:n annoksena suun kautta, linagliptiini imeytyi nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa ( $T_{max}$ -arvojen mediaani) saavutettiin 1,5 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Linagliptiinin pitoisuudet plasmassa pienenevät kolmivaiheisesti ja terminaalinen puoliintumisaika on pitkä (linagliptiinin terminaalinen puoliintumisaika on yli 100 tuntia). Tämä johtuu pääasiassa linagliptiinin saturoituvasta, voimakkaasta sitoutumisesta DPP-4:ään eikä vaikuta vaikuttavan aineen kumuloitumiseen. Linagliptiinin tehokas puoliintumisaika kumuloitumiselle suun kautta annettujen toistuvien 5 mg:n linagliptiiniannosten jälkeen on noin 12 tuntia. Kerran vuorokaudessa annetun 5 mg:n linagliptiiniannoksen jälkeen vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan kolmannella annoksella. Linagliptiinin AUC-arvo plasmassa suureni noin 33 % 5 mg:n annosten jälkeen vakaassa tilassa verrattuna ensimmäiseen annokseen. Yksilölliset ja koehenkilöiden väliset vaihtelukertoimet linagliptiinin AUC-arvoille olivat pienet (yksilölliset 12,6 % ja koehenkilöiden väliset 28,5 %). Linagliptiinin sitoutuminen DPP-4:ään määräytyy pitoisuuden mukaan, joten linagliptiinin kokonaisalku-asteesta perustuva farmakokinetiikka ei ole lineaarista, vaan linagliptiinin AUC:n kokonaisarvo plasmassa suureni vähemmän kuin annosvasteisesti, mutta sitoutumaton AUC suurenee suunnilleen annosvasteisesti. Linagliptiinin farmakokinetiikka oli yleisesti samanlainen terveissä henkilöissä ja tyyppin 2 diabeetikoiden elimistössä.

### *Imeytyminen*

Linagliptiinin absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 30 %. Linagliptiinin ottaminen erittäin rasvaisen aterian yhteydessä pidensi  $C_{max}$ -arvon saavuttamiseen kulunutta aikaa kahdella tunnilla ja pienensi  $C_{max}$ -arvoa 15 %, mutta vaikutuksia AUC<sub>0-72h</sub>-arvoon ei havaittu. Kliinisesti merkitseviä  $C_{max}$ - ja  $T_{max}$ -arvojen muutoksia ei ole odotettavissa, joten linagliptiini voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

### *Jakautuminen*

Terveille tutkittaville laskimoon annetun 5 mg:n kerta-annoksen jälkeen linagliptiinin vakaan tilan keskimääräinen jakautumistilavuus kudoksiin sitoutumisen seurauksena on noin 1 110 litraa. Tämä merkitsee sitä, että linagliptiini jakautuu laajalti kudoksiin. Linagliptiinin sitoutuminen plasman proteiineihin määräytyy pitoisuuden mukaan: se vähenee noin 99 prosentista pitoisuudella 1 nmol/l 75–89 prosenttiin pitoisuudella  $\geq 30$  nmol/l. Tämä kuvastaa DPP-4:ään sitoutumisen saturaatiota linagliptiinin pitoisuuden lisääntyessä. Pitoisuuksien ollessa suuria ja DPP-4:n ollessa täysin saturoitunut, 70–80 % linagliptiinista sitoutui muihin plasman proteiineihin kuin DPP-4:ään, ja 20–30 % oli sitoutumattomana plasmassa.

### *Biotransformaatio*

Suun kautta annetun 10 mg:n [<sup>14</sup>C]-linagliptiiniannoksen jälkeen noin 5 % radioaktiivisuudesta erittyi virtsaan. Metabolian osuus linagliptiinin eliminaatiossa on vähäinen. Tutkimuksissa havaittiin yksi linagliptiinin päämetaboliitti, jonka suhteellinen alkustus oli 13,3 % vakaassa tilassa. Sen todettiin olevan farmakologisesti inaktiivinen eikä sillä siten ole vaikutusta linagliptiinin tuottamaan plasman DPP-4-aktiivisuuden estoon.

### *Eliminaatio*

Terveille tutkittaville suun kautta annetun [<sup>14</sup>C]-linagliptiiniannoksen jälkeen noin 85 % annetusta radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen (80 %) tai virtsaan (5 %) neljän vuorokauden kuluessa annoksesta. Munuaispuhdistuma vakaassa tilassa oli noin 70 ml/min.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa potilaissa linagliptiini-altistus vakaassa tilassa oli verrattavissa terveisiin tutkittaviin. Kohtalaisen vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksen todettiin olevan kohtalaisesti eli 1,7-kertaisesti suurempaa vertailuryhmään verrattuna. Tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta, altistus oli noin 1,4-kertainen verrattuna tyypin 2 diabetesta sairastaviin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Linagliptiinin vakaan tilan ennustetut AUC-arvot loppuvaiheen munuaistautia sairastavissa potilaissa osoittivat altistuksia, jotka olivat verrattavissa kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden altistuksiin. Linagliptiiniin ei odoteta poistuvan terapeuttisesti merkitsevässä määrin hemodialyysin tai peritoneaalidialyysin avulla. Linagliptiiniannoksen muuttamista munuaisten vajaatoimintapotilailla ei suositella. Jos Jentaduo-hoito lopetetaan potilaalla todettavan munuaisten vajaatoiminnan vuoksi, linagliptiinihoitoa voidaan siis jatkaa pelkillä linagliptiinitableteilla samalla 5 mg kokonaisvuorokausiannoksella.

### *Maksan vajaatoiminta*

Lievää, kohtalaista ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokituksen mukaan) sairastavien potilaiden plasman linagliptiinin keskimääräiset AUC- ja C<sub>max</sub>-arvot olivat samanlaiset kuin terveillä verrokeilla toistuvien 5 mg:n linagliptiiniannosten jälkeen.

### *Painoindeksi*

Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan. Ennen myyntiluvan myöntämistä kliinisiä tutkimuksia on tehty painoindeksiin 40 kg/m<sup>2</sup> saakka.

### *Sukupuoli*

Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella sukupuolella ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan.

### *Iäkkäät potilaat*

Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan. Linagliptiinin pitoisuus plasmassa oli vanhemmilla (65–80-vuotiailla; vanhin potilas oli 78-vuotias) tutkittavilla sama kuin nuoremmilla tutkittavilla. 24 viikon pituisessa faasi III tutkimuksessa mitattiin myös linagliptiinin jäännöspitoisuudet iäkkäämmiltä potilailta (70-vuotiailta tai vanhemmilta), joilla oli tyypin 2 diabetes. Linagliptiini-pitoisuudet tässä tutkimuksessa olivat vaihteluvälillä, jollaisia oli aiemmin havaittu nuoremmilla tyypin 2 diabeetikoilla.

### *Pediatriset potilaat*

Pediatrisessa vaiheen 2 tutkimuksessa tutkittiin linagliptiinin (1 mg ja 5 mg) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa  $\geq 10$  - < 18 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaitut farmakokineettiset ja farmakodynaamiset vasteet vastasivat aikuispotilaiden vasteita. Linagliptiini 5 mg osoittautui 1 mg:n vahvuutta paremmaksi alemman DPP-4:n estämisen suhteen (72 % vs. 32 %, p = 0,0050) ja lisäksi 5 mg:n annoksella havaittiin HbA<sub>1c</sub>:n korjatun keskiarvon suhteen numeerisesti suurempi alenema lähtötilanteeseen nähden (-0,63 % vs. -0,48 %, ei merkitsevää eroa). Tietojen rajallisuuden takia tuloksia on tulkittava varovaisesti.

### *Etninen tausta*

Saatavissa olevien farmakokineettisten tietojen yhdistelmäanalyysin perusteella etnisellä taustalla, mukaan lukien kaukasialaiset (valkoihoiset) potilaat sekä latinalaisamerikkalaista, afrikkalaista ja aasialaista alkuperää olevat potilaat, ei ollut selvää vaikutusta linagliptiinin pitoisuuteen plasmassa. Lisäksi erillisessä faasin I tutkimuksessa linagliptiinin farmakokineettisten ominaisuuksien todettiin olevan samanlaisia japanilaisten, kiinalaisten ja kaukasialaisten terveiden vapaaehtoisten joukossa ja afrikan-amerikkalaisten tyyppin 2 diabeetikkojen joukossa.

### Metformiini

#### *Imeytyminen*

Maksimipitoisuus ( $T_{max}$ ) saavutetaan 2,5 tunnissa suun kautta otetun metformiiniannoksen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on terveillä tutkittavilla 500 tai 850 mg:n metformiinihydrokloriditabletin jälkeen noin 50–60 %. Suun kautta otetun annoksen jälkeen ulosteisiin päätyi imeytymättömänä 20–30 % annoksesta.

Suun kautta otetun metformiinihydrokloridin imeytyminen on epätäydellistä ja saturoituvaa. Metformiinin imeytymisen farmakokinetiikan oletetaan olevan epälineaarista.

Tavanomaisia metformiiniannoksia ja annosväliä käytettäessä plasman vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 24–48 tunnissa, ja se on yleensä alle 1 mikrog/ml. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa metformiinin maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) ei ylittänyt arvoa 5 mikrog/ml edes enimmäisannoksia käytettäessä.

Ruoka vähentää ja hidastaa jonkin verran metformiinin imeytymistä. 850 mg:n annoksen jälkeen plasman huippupitoisuus pieneni 40 %, AUC-arvo pieneni 25 % ja plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika piteni 35 minuuttia. Näiden muutosten kliinistä merkitystä ei tunneta.

#### *Jakautuminen*

Sitoutuminen plasman proteiineihin on merkityksetöntä. Metformiini jakautuu punasoluihin. Huippupitoisuus veressä on pienempi kuin huippupitoisuus plasmassa, ja se saavutetaan jokseenkin samaan aikaan. Punasolut ovat todennäköisesti toissijainen jakautumistila. Keskimääräinen jakautumistilavuus ( $V_d$ ) vaihteli välillä 63–276 l.

#### *Biotransformaatio*

Metformiinihydrokloridi erittyy muuttumattomassa muodossa virtsaan. Ihmisillä ei ole havaittu metaboliitteja.

#### *Eliminaatio*

Metformiinihydrokloridin munuaispuhdistuma on  $> 400$  ml/min, mikä osoittaa, että metformiinihydrokloridi eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulussekreetion kautta. Suun kautta annetun annoksen jälkeen laskettu eliminoitumisen terminaalinen puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia. Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja eliminoitumisen puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman metformiinihydrokloridipitoisuuden suurenemiseen.

#### *Pediatriiset potilaat*

Kerta-annostutkimus: 500 mg kerta-annosten jälkeen metformiinihydrokloridin farmakokinetiikka on ollut lapsipotilailla samankaltainen kuin terveillä aikuisilla.

Toistuvaisannostutkimus: tietoja on saatavilla vain yhdestä tutkimuksesta. Kun toistuvia 500 mg x 2 annoksia annettiin lapsipotilaille 7 vrk ajan, huippupitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) pieneni noin 33 % ja systeeminen altistus ( $AUC_{0-t}$ ) noin 40 % verrattuna aikuisiin diabeetikoihin, jotka saivat toistuvia 500 mg x 2 annoksia 14 vrk ajan. Annos titrataan yksilöllisesti hoitotasapainon mukaan, joten ilmiön kliininen merkitys on vähäinen.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Linagliptiini ja metformiini

Linagliptiinin ja metformiinin samanaikaista käyttöä arvioitiin yleisissä toksisuustutkimuksissa rotalla enintään 13 viikon ajan. Ainoa havaittu linagliptiinin ja metformiinin välinen yhteisvaikutus oli painonnousun hidastuminen. Yhdistelmä ei aiheuttanut muuta additiivista toksisuutta, kun linagliptiini-altistus (AUC) oli enimmillään 2 kertaa ja metformiini-altistus enimmillään 23 kertaa ihmiselle aiheutuvan altistuksen suuruinen.

Alkion- ja sikiönkehitystä koskenut tutkimus tiineillä rotilla ei viitannut teratogeenisuuteen, kun linagliptiini-altistus (AUC) oli enimmillään 4 kertaa ja metformiini-altistus enimmillään 30 kertaa ihmiselle aiheutuvan altistuksen suuruinen.

#### Linagliptiini

Hiirissä ja rotissa toksisuuden keskeiset kohde-elimet ovat maksa, munuaiset ja maha-suolikanava annettaessa linagliptiiniä toistuvasti altistustasolla, joka on yli 300-kertainen ihmisten altistustasoon verrattuna.

Rotissa vaikutukset lisääntymiselimiin, kilpirauhaseen ja imukudokseen todettiin altistustasolla, joka oli yli 1 500-kertainen ihmisten altistustasoon verrattuna. Keskisuuria annoksia saaneissa koirissa havaittiin voimakkaita pseudoallergisia reaktioita, ja sekundaarisia vaikutuksia olivat sydän- ja verisuonimuutokset, joita pidettiin koirille ominaisina. Cynomolgus-apinoissa toksisuuden kohde-elimet olivat maksa, munuaiset, maha, lisääntymiselimet, kateenkorva, perna ja imusolmukkeet altistustasolla, joka oli yli 450-kertainen ihmisten altistustasoon verrattuna. Kun altistustaso oli yli satakertainen ihmisen altistustasoon verrattuna, keskeinen löydös apinoissa oli mahan ärsytys.

Linagliptiinilla ja sen päämetaboliiteilla ei todettu genotoksisia vaikutuksia.

Rotille ja hiirille tehdyissä kaksi vuotta kestäneissä oraalisen antotavan karsinogeenisuustutkimuksissa rotissa tai uroshiirissä ei ilmennyt karsinogeenisia vaikutuksia. Vain naarashiirissä esiintyi merkittävästi enemmän pahanlaatuisia lymfoomia suurimmalla annoksella (>200-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon), mutta tätä ei pidetä merkityksellisenä ihmisille (selitys: liittyivät hoitamattomuuteen mutta olivat seurausta suurista vaihteluista perusilmaantuvuudessa). Näiden tutkimusten perusteella karsinogeenisuuden vaaraa ihmisille ei ole.

Hedelmällisyyden, alkion varhaiskehityksen ja teratogeenisuuden kannalta haittavaikutukseton taso (NOAEL) rotilla oli >900-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Emon, alkion/sikiön ja jälkeläisten toksisuuden NOAEL-taso rotissa oli 49-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaneissa ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia altistustasolla, joka oli >1 000-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaneissa alkioon/sikiöön kohdistuvan toksisuuden NOAEL-arvo oli 78-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, ja emoon kohdistuvan toksisuuden NOAEL-arvo oli 2,1-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Siksi pidetään epätodennäköisenä, että linagliptiini terapeuttisina annoksina vaikuttaisi ihmisten lisääntymiseen.

#### Metformiini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten non-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tabletin ydin

Arginiini

Kopovidoni

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys  
Vedetön kolloidinen piidioksidi

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen

*Kalvopäällyste*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

*Kalvopäällyste*

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Punainen rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kesto aika

3 vuotta

## 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### Läpipainopakkaus

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### Purkki

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

- Pakkauskoot: 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 ja 120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaukset, joissa 120 (2 pakkausta à 60 x 1), 180 (2 pakkausta à 90 x 1) ja 200 (2 pakkausta à 100 x 1) kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainolevyissä, joiden taustakalvo on alumiinia ja sen muotoiltu pohjakalvo PVC/polyklorotrifluoroetyleni/PVC-pohjaista kalvoa.
- Korkeatiheyksisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa muovinen kierrekorkki ja tiivistysvuoraus (alumiinipolyesterifoliolaminaatti) ja piidioksidigeeliä kuivatusaineena. Pakkauskoot 14, 60 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

### Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

### Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.07.2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.03.2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.



## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

### **• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

### **LIITE III**

## **MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO LÄPIPAINOLEVYILLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVYT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletit  
linagliptiini/metformiini HCl

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSET– VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX TEKSTIÄ – 2,5 mg/850 mg  
KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.  
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.  
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSESSA ULOMMAISEN KÄÄREEN ETIKETTI – KÄÄRITTY  
LÄPINÄKYVÄÄN KELMUUN – SISÄLTÄÄ BLUE BOX-TEKSTIT – 2,5mg /850 mg  
KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.  
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.  
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO LÄPIPAINOLEVYILLE**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

10 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
14 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
28 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
30 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
56 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
84 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
98 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia  
120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOLEVYT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletit  
linagliptiini/metformiini HCl

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSET– VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX TEKSTIÄ – 2,5 mg/1000 mg  
KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.  
90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.  
100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia. Osa monipakkausta, ei voida myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSESSA ULOMMAISEN KÄÄREEN ETIKETTI – KÄÄRITTY  
LÄPINÄKYVÄÄN KELMUUN – SISÄLTÄÄ BLUE BOX-TEKSTIT – 2,5mg /1000 mg  
KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 60 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.  
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 90 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.  
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**  
**KOTELO JA ETIKETTI – HDPE-PURKKI (17 JA 18 KOSKEVAT AINOASTAAN**  
**KOTELOA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit  
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
180 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN**  
**ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/780/012 14 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/12/780/013 60 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/12/780/014 180 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jentaducto  
2,5 mg/850 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**KOTELO JA ETIKETTI – HDPE-PURKKI (17 JA 18 KOSKEVAT AINOASTAAN KOTELOA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit  
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1000 mg metformiinihydrokloridia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

14 kalvopäällysteistä tablettia  
60 kalvopäällysteistä tablettia  
180 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/780/026 14 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/12/780/027 60 kalvopäällysteistä tablettia  
EU/1/12/780/028 180 kalvopäällysteistä tablettia

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Jentaducto  
2,5 mg/1000 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa potilaalle**

### **Jentadueto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit Jentadueto 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit linagliptiini/metformiinihydrokloridi**

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Jentadueto on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jentadueto-valmistetta
3. Miten Jentadueto-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Jentadueto-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Jentadueto on ja mihin sitä käytetään**

Läkkeesi nimi on Jentadueto. Jentadueto-valmiste sisältää kahta vaikuttavaa ainetta eli linagliptiinia ja metformiinia.

- Linagliptiini kuuluu DPP-4:n estäjien (dipeptidyylipeptidaasi-4:n estäjien) lääkeryhmään.
- Metformiini puolestaan kuuluu biguanidien lääkeryhmään.

#### **Miten Jentadueto vaikuttaa**

Nämä kaksi vaikuttavaa ainetta yhdessä auttavat pitämään verensokeriarvot hallinnassa tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla potilailla. Yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa tämä lääke auttaa nostamaan aterianjälkeisiä insuliinipitoisuuksia japaantaa insuliinin vaikutuksia ja vähentää elimistön tuottaman sokerin määrää.

Tätä lääkettä voidaan käyttää yksinään tai yhdessä tiettyjen muiden diabeteslääkkeiden kuten sulfonyyliureoiden, empagliflotsiinin tai insuliinin kanssa.

#### **Mikä on tyypin 2 diabetes?**

Tyypin 2 diabetes on sairaus, jossa elimistö ei tuota riittävästi insuliinia ja jossa elimistön tuottama insuliini ei vaikuta niin hyvin kuin sen pitäisi. Elimistösi voi myös tuottaa liian paljon sokeria, jolloin sokeria (glukoosia) kertyy vereen. Tämä voi johtaa vakaviin sairauksiin, kuten sydän- tai munuaissairauksiin, sokeuteen tai amputaatioon.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Jentaduetto-valmistetta

### Älä käytä Jentaduetto-valmistetta

- jos olet allerginen linagliptiinille tai metformiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
- jos sinulla on huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes ja esimerkiksi vaikeaa hyperglykemiaa (korkeita verensokeriarvoja), pahoinvointia, oksentelua, ripulia, nopeaa laihtumista, maitohappoasidoosi (ks. ”Maitohappoasidoosin riski” jäljempänä) tai ketoasidoosi. Ketoasidoosi on tila, jossa vereen kertyy ketoaineita. Se voi johtaa diabeettiseen prekoomaan. Oireita ovat mahakipu, nopea ja syvä hengitys, uneliaisuus tai hengityksen poikkeava, hedelmäinen haju.
- jos sinulla on joskus ollut diabeettinen prekooma
- jos sinulla on vaikea infektio, esimerkiksi infektio, joka vaikuttaa keuhkoihin, keuhkoputkiin tai munuaisiin. Vaikeat infektiot voivat johtaa munuaisongelmiin ja altistaa sinut maitohappoasidoosin riskille (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos olet menettänyt paljon nestettä elimistöstäsi (elimistön kuivuminen), esim. pitkäaikaisen tai vaikean ripulin vuoksi tai jos olet oksentanut monta kertaa peräkkäin. Kuivuminen voi johtaa munuaisongelmiin ja altistaa sinut maitohappoasidoosin riskille (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos sinua on hoidettu akuutin sydämen vajaatoiminnan takia tai sinulla on äskettäin ollut sydänkohtaus, sinulla on vaikeita verenkierto-ongelmia (kuten sokki) tai hengitysvaikeuksia. Tämä voi johtaa hapen niukkuuteen kudoksessa ja altistaa sinut maitohappoasidoosin riskille (ks. Varoitukset ja varotoimet).
- jos sinulla on maksasairaus
- jos käytät liikaa alkoholia, joko joka päivä tai vain ajoittain (ks. kohta Jentaduetto alkoholin kanssa).

Älä käytä Jentaduetto-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen tämän lääkkeen käyttöä.

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Jentaduetto-valmistetta

- jos sinulla on tyypin 1 diabetes (jolloin elimistössä ei muodostu lainkaan insuliinia). Jentaduetto-valmistetta ei pidä käyttää sen hoitoon.
- jos käytät insuliinia tai sulfonyyliureoiden ryhmään kuuluvaa diabeteslääkettä samanaikaisesti Jentaduetto-valmisteen kanssa, lääkärin on ehkä tarpeen pienentää insuliinin tai sulfonyyliurean annosta liiallisen verensokerin laskun (hypoglykemian) välttämiseksi.
- jos sinulla on tai on ollut haimasairaus.

Jos sinulla on akuutin haimatulehduksen oireita, kuten pitkittynyt vaikea vatsakipu, ota yhteyttä lääkäriin.

Jos ihollesi muodostuu rakkuloita, tämä voi olla merkki sairaudesta nimeltä rakkulainen pemfigoidi. Lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan Jentaduetto-tablettien käytön.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Jentaduetto-valmisteen käyttöä.

Diabeettiset iho-ongelmat ovat diabeteksen yleinen komplikaatio. Noudata lääkärin tai hoitajan antamia ohjeita ihon ja jalkojen hoidosta.

### Maitohappoasidoosin riski

Metformiinin takia Jentaduetto voi aiheuttaa hyvin harvinaisena, mutta hyvin vakavana haittavaikutuksena maitohappoasidoosia etenkin, jos munuaiset eivät toimi kunnolla.

Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat

infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti). Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

**Jentaduetto-valmisteen käyttö on tauotettava joksikin aikaa, jos sinulla on jokin tila, johon voi liittyä nestehukkaa** (merkittävää nesteiden menetystä). Tällaisia ovat esimerkiksi vaikea oksentelu, ripuli tai kuume, kuumuudelle altistuminen tai normaalia vähäisempi juominen. Pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

**Lopeta Jentaduetto-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan, jos sinulla on maitohappoasidoosin oireita**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

- oksentelu
- vatsakipu
- lihaskrampit
- yleinen sairautentunne ja vaikea väsymys
- hengitysvaikeudet
- ruumiinlämmön lasku ja sykkeen hidastuminen.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

Jos olet menossa suureen leikkaukseen, Jentaduetto-valmisteen käyttö on tauotettava toimenpiteen ajaksi ja joksikin aikaa sen jälkeen. Lääkäri päättää, milloin Jentaduetto-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Jentaduetto-hoidon aikana lääkäri seuraa munuaistoimintaasi vähintään kerran vuodessa tai useammin, jos olet iäkäs ja/tai jos munuaistoimintasi huonontuu.

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkettä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille.

### **Muut lääkevalmisteet ja Jentaduetto**

Jos sinulle annetaan jodia sisältävä varjoainepistos verisuoneen esimerkiksi röntgenkuvauksen tai muun kuvantamisen yhteydessä, Jentaduetto-valmisteen käyttö on tauotettava ennen varjoainepistosta tai pistoksen yhteydessä. Lääkäri päättää, milloin Jentaduetto-hoito lopetetaan ja milloin se aloitetaan uudelleen.

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Verensokeria ja munuaistoimintaa on ehkä seurattava tiheämmin tai lääkärin on ehkä muutettava Jentaduetto-lääkkeen annostusta. On erityisen tärkeää mainita seuraavien lääkkeiden käytöstä:

- virtsaneritystä lisäävät nesteenpoistolääkkeet
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat)
- lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa metformiinin pitoisuuteen veressä, etenkin, jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta (kuten verapamiili, rifampisiini, simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli, kritsotiniibi, olaparibi)
- karbamatsipiini, fenobarbitaali tai fenytoiini (epilepsian tai kroonisen kivun hoitoon)
- rifampisiini (antibiootti, jota käytetään infektioiden esim. tuberkuloosin hoitoon)
- lääkkeitä, joita käytetään tulehdussairauksien kuten astman ja nivelreuman hoitoon (kortikosteroidit)
- keuhkoputkia avaavat lääkkeet keuhkoastman hoitoon (beeta-sympatomimeetit)
- alkoholia sisältävät lääkkeet.

### **Jentaduetto alkoholin kanssa**

Vältä liiallista alkoholinkäyttöä Jentaduetto-hoidon aikana, sillä se voi suurentaa maitohappoosidoosin riskiä (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”).

### **Raskaus ja imetys**

Jos olet raskaana tai imetat, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Jentaduetto-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana. Ei tiedetä, onko tämän lääkkeen käytöstä haittaa sikiölle.

Pieniä metformiinimääriä erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö linagliptiini ihmisen rintamaitoon. Kerro lääkärillesi, jos haluat imettää käyttäessäsi tätä lääkettä.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Jentaduetto-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Jentaduetto-valmisteen käyttö yhdessä jonkin sulfonyyliurealääkkeen tai insuliinin kanssa voi kuitenkin aiheuttaa liiallista verensokerin laskua (hypoglykemiaa), joka voi vaikuttaa ajokykyysi tai koneiden käyttökykyysi tai työhön ilman tukevaa alustaa.

## **3. Miten Jentaduetto-valmistetta otetaan**

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Miten paljon valmistetta otetaan**

Jentaduetto-valmisteen annos vaihtelee riippuen voinnistasi sekä tämänhetkisestä metformiinin ja/tai yksinään käytettyjen linagliptiinien ja metformiinin annoksesta. Lääkäri kertoo sinulle tarkasti, kuinka paljon tätä lääkettä otetaan.

### **Miten tätä lääkettä otetaan**

- Yksi tabletti kahdesti vuorokaudessa suun kautta, lääkärin määräämänä annoksena.
- Tabletti otetaan aterioiden yhteydessä vatsavaivojen välttämiseksi.

Sinun ei tule ylittää 5 mg linagliptiinin eikä 2000 mg metformiinihydrokloridin suositeltua enimmäisvuorokausiannosta.

Jatka Jentaduetto-hoitoa niin kauan kuin lääkäri sitä määrää, jotta verensokerisi pysyy tasapainossa. Lääkäri saattaa määrätä tätä lääkettä yhdessä jonkin toisen tablettimuotoisen diabeteslääkkeen tai insuliinin kanssa. Muista ottaa kaikki lääkkeet lääkärin määräyksen mukaisesti, jotta hoitotulokset ovat mahdollisimman hyvät.

Sinun tulee jatkaa ruokavaliotasi Jentaduetto-hoidon aikana ja huolehtia hiilihydraattien saannista tasaisesti pitkin päivää. Jos olet ylipainoinen, jatka vähäenergistä ruokavaliota saamiesi ohjeiden mukaisesti. Yksinään käytettynä tämä lääke ei todennäköisesti aiheuta liiallista verensokerin laskua (hypoglykemiaa). Kun Jentaduetto-valmistetta käytetään sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi alhaista verensokeria esiintyä, ja lääkäri voi pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniannostasi.

### **Jos otat enemmän Jentaduetto-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat enemmän Jentaduetto-tabletteja kuin sinun olisi pitänyt, sinulle saattaa kehittyä maitohappoosidoosi. Maitohappoosidoosin oireet ovat epäspesifisiä, kuten pahoinvoinnin tunnetta tai pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, johon liittyy lihaskrampeja, yleistä huonovointisuutta, johon liittyy voimakasta väsymystä ja hengitysvaikeuksia. Muita oireita ovat ruumiinlämmön ja sydämen sykkeen lasku. **Jos sinulla ilmenee näitä oireita, saatat tarvita välitöntä sairaalahoitoa, sillä**

**maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta tämän lääkkeen ottaminen välittömästi ja ota yhteys lääkäriin tai suoraan lähimpään sairaalaan (ks. kohta 2). Ota lääkepakkaus mukaan.**

#### **Jos unohdat ottaa Jentaduetto-valmistetta**

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se heti muistaessasi. Jos on kuitenkin jo melkein aika ottaa seuraava annos, jätä unohtunut annos väliin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Älä koskaan ota kahta annosta kerralla (aamulla tai illalla).

#### **Jos lopetat Jentaduetto-valmisteen käytön**

Jatka Jentaduetto-hoitoa, ellei lääkäri erikseen kehota sinua lopettamaan sitä, jotta verensokeriarvot pysyvät hallinnassa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Jotkin oireet vaativat välitöntä lääkärinhoitoa**

Lopeta Jentaduetto-valmisteen käyttö ja mene heti lääkäriin, jos sinulla on seuraavia liiallisen verensokeriarvojen laskun (hypoglykemian) oireita: vapina, hikoilu, ahdistuneisuus, näön hämärtyminen, huulten kihelmöinti, kalpeus, mielialan muutokset tai sekavuus. Liiallinen verensokeriarvojen lasku (yleisyys hyvin yleinen (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)) on Jentaduetto-valmisteen ja sulfonyyliurean yhdistelmähoidon sekä Jentaduetto-valmisteen ja insuliinin yhdistelmähoidon tunnettu haittavaikutus.

Jentaduetto voi aiheuttaa hyvin harvinaisen (enintään 1 käyttäjällä 10 000:sta esiintyvän) mutta hyvin vakavan haittavaikutuksen, maitohappoasidoosin (ks. kohta ”Varoitukset ja varotoimet”). Jos sinulle käy näin, **lopetta Jentaduetto-lääkkeen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin tai lähimpään sairaalaan**, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan.

Jotkut potilaat ovat kokeneet haimatulehdusta (pankreatiitti; yleisyyttä ei tunneta, saatavilla oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin). LOPETA Jentaduetto-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- Vaikea ja jatkuva vatsakipu (vatsan alueella), joka saattaa levitä selkäpuolelle sekä pahoinvointi ja oksentelu, koska oireet voivat olla merkki haimatulehduksesta (pankreatiitti).

#### **Muut Jentaduetto-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset:**

Joillakin potilailla on esiintynyt allergisia reaktioita (esiintynyt harvoin (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)), jotka voivat olla vakavia, kuten hengityksen vinkumista ja hengenahdistusta (keuhkoputkien hyperreaktiivisuus; esiintynyt melko harvoin (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)). Joillakin potilailla esiintyi ihottumaa (yleisyys melko harvinainen), nokkosihottumaa (urtikaria; esiintynyt harvoin), sekä kasvojen, huulien, kielen ja kurkun turpoamista, jotka saattavat vaikeuttaa hengittämistä tai nielemistä (angioedeema; esiintynyt harvoin). Jos havaitset merkkejä mistä tahansa yllä mainituista sairauksista, lopeta Jentaduetto-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin. Lääkäri saattaa määrätä lääkettä allergisen reaktion hoitoon ja vaihtaa diabeteslääkkeen toiseen.

Joillakin potilailla on esiintynyt Jentaduetto-hoidon aikana seuraavia haittavaikutuksia:

- Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä): ripuli, kohonnut veren entsyymipitoisuus (kohonnut lipaasiarvo)
- Melko harvinaiset: nenänielutulehdus, yskä, ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai oksentelu, veren entsyymipitoisuuden nousu (amylaasipitoisuuden nousu), kutina

- Yleisyys tuntematon: ihorakkulat (rakkulainen pemfigoidi)

### **Pelkän linagliptiinihoidon aikana esiintyneet haittavaikutukset:**

Kaikki pelkän linagliptiinihoidon aikana esiintyneet haittavaikutukset on lueteltu Jentaduetto-kohdassa.

Joillakin potilailla on esiintynyt Jentaduetto-valmisteen ja insuliinin yhteiskäytön aikana seuraavia haittavaikutuksia:

- Melko harvinaiset: maksan toiminnan häiriöt, ummetus

Katso lisätietoja insuliinin pakkausselosteesta.

### **Pelkän metformiinihoidon aikana esiintyneet haittavaikutukset, joita ei havaittu Jentaduetto-valmisteella:**

- Hyvin yleiset: vatsakipu
- Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä): metallin maku suussa (makuainin häiriö)
- Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta): B<sub>12</sub>-vitamiinipitoisuuden pieneneminen, maksatulehdus, ihoreaktiot kuten ihon punoitus (punoitus, ihottuma) ja nokkosrokko

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Jentaduetto-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainolevyssä, purkissa tai kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä valmistetta, jos pakkaus on vaurioitunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Jentaduetto-valmiste sisältää**

- Vaikuttavat aineet ovat linagliptiini ja metformiinihydrokloridi.
- Yksi Jentaduetto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia.
- Yksi Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

- Muut aineet ovat:
  - Tabletin ydin: arginiini, kopovidoni, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi.
  - Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), talkki, propyleeniglykoli.
  - Jentadueto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös punaista (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).  
Jentadueto 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös punaista rautaoksidia (E172).

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, kaksoiskuperia ja vaaleanoransseja. Niiden toisella puolella on kohomerkinä ”D2/850” ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo.

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, kaksoiskuperia ja hennon vaaleanpunaisia. Niiden toisella puolella on kohomerkinä ”D2/1000” ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo.

Jentadueto-valmistetta on saatavilla yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 ja 120 x 1 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkauksissa, joissa on 120 x 1 (2 pakkausta à 60 x 1), 180 x 1 (2 pakkausta à 90 x 1) ja 200 x 1 (2 pakkausta à 100 x 1) kalvopäällysteistä tablettia.

Jentadueto-valmistetta on myös saatavilla muovipurkeissa, joissa on muovinen kierrekorkki ja piidioksidigeeliä kuivatusaineena. Purkit sisältävät 14, 60 tai 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.  
5th km Paiania – Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Kreikka

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Saksa



Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

**România**

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

**Ireland**

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

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu>.