

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Jentaducto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ovaalne kaksikkumer heleoranž õhukese polümeerikattega tablett mõõtudega 19,2 mm x 9,4 mm, mille ühel küljel on pimetrukis „D2/850“ ja teisel küljel ravimifirma logo.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Ovaalne kaksikkumer heleroosa õhukese polümeerikattega tablett mõõtudega 21,1 mm x 9,7 mm, mille ühel küljel on pimetrukis „D2/1000“ ja teisel küljel ravimifirma logo.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Jentaducto on näidustatud 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks, lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele:

- patsientidel, kelle ravivastus metformiini monoterapiaga maksimaalse talutava annusega ei ole piisav;
- kombinatsioonis teiste diabeediravimitega, sh insuliiniga, patsientidel, kelle ravivastus metformiini ja nimetatud ravimitega ei ole piisav;
- patsientidel, kes juba kasutavad kombinatsiooni linagliptiin ja metformiin eraldi tablettidena.

(saadaolevad andmed erinevate kombinatsioonide kohta vt lõikudest 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR \geq 90 ml/min)

Jentaducto antihüperglükeemilise ravi annus tuleb valida individuaalselt lähtuvalt patsiendi hetkel kasutatavast raviskeemist, ravimi efektiivsusest ja talutavusest, ületamata seejuures maksimaalset soovitatavat ööpäevast annust, mis on 5 mg linagliptiini / 2000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Patsiendid, kellel monoteraapia metformiini maksimaalse talutava annusega ei ole tagatud piisavat kontrolli haiguse üle

Patsientidel, kellel ainult metformiiniga ei ole saavutatud piisavat kontrolli haiguse üle, peab Jentadueto tavaline algannus tagama linagliptiini annuse 2,5 mg kaks korda ööpäevas (ööpäevane koguanus 5 mg) ja hetkel juba kasutatav metformiini annuse.

Patsiendid, kellel minnakse üle linagliptiini ja metformiini samaaegselt manustamiselt kombinatsioonile

Patsientidel, kellel minnakse linagliptiini ja metformiini samaaegselt manustamiselt kombineeritud preparaadile, tuleb Jentadueto kasutamist alustada juba kasutatavast linagliptiini ja metformiini annusest.

Patsiendid, kellel metformiini maksimaalse talutava annuse ja sulfonüüluurea kombineeritud raviga pole saavutatud piisavat kontrolli haiguse üle

Jentadueto annusega tuleb tagada linagliptiini annus 2,5 mg kaks korda ööpäevas (5 mg ööpäevase koguanusena) ja metformiini annus peab olema sarnane juba kasutatava annusega. Kui linagliptiini/metformiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis sulfonüüluurea preparaadiga, võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks olla vajalik sulfonüüluurea väiksema annuse kasutamine (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kellel metformiini maksimaalse talutava annuse ja insuliini kombineeritud raviga pole saavutatud piisavat kontrolli haiguse üle

Jentadueto annus peaks sisaldama linagliptiini annuses 2,5 mg kaks korda ööpäevas (5 mg ööpäevase koguanusena) ja metformiini samasuguses annuses, nagu juba eelnevalt võeti. Kui linagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga, võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks vajalikuks osutada insuliini väiksem annus (vt lõik 4.4).

Metformiini teistsuguste annuste manustamiseks on Jentadueto saadaval annustes 2,5 mg linagliptiini / 850 mg metformiinvesinikkloriidi ja 2,5 mg linagliptiini / 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Kuna metformiin eritub neerude kaudu, tuleb Jentaduetot vanuse suurenedes kasutada ettevaatusega. Neerufunktsiooni jälgimine on vajalik metformiiniga seotud laktatsidoosi ennetamiseks, seda eelkõige eakatel (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Neerupuudulikkus

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel. Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

Kui puudub Jentadueto sobiv tugevus, tuleb fikseeritud annuse kombinatsioonravimi asemel kasutada eraldi toimeaineid.

Tabel 1: Annustamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel

GFR ml/min	Metformiin	Linagliptiin
60...89	Maksimaalne ööpäevane annus on 3000 mg. Halveneva neerufunktsiooni korral võib kaaluda annuse vähendamist.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
45...59	Maksimaalne ööpäevane annus on 2000 mg Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
30...44	Maksimaalne ööpäevane annus on 1000 mg. Algannus on kõige rohkem pool maksimaalsest annusest.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
<30	Metformiin on vastunäidustatud.	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

Maksapuudulikkus

Jentaduetot ei ole toimeaine metformiini sisalduse tõttu soovitatav kasutada maksapuudulikkusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Maksapuudulikkusega patsientidel on Jentadueto kasutamise kliiniline kogemus vähene.

Lapsed

Jentadueto ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Jentaduetot tuleb manustada kaks korda ööpäevas koos toiduga, et vähendada metformiiniga seotud seedetrakti kõrvaltoimeid.

Kõik patsiendid peavad ka edaspidi järgima neile sobivat ööpäevase jaotusega süsivesikute dieeti. Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama piiratud energiasisaldusega dieeti.

Kui ravimiannus jääb vahele, peab patsient selle sisse võtma kohe, kui meenub. Üheaegselt ei tohi mitte kunagi siiski võtta kahekordset annust. Sellisel juhul tuleb ununenud annus vahele jätta.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Igat tüüpi äge metaboolne atsidoos (nt laktatsidoos, diabeetiline ketoatsidoos).
- Diabeetiline prekooma.
- Raske neerupuudulikkus (GFR < 30 ml/min).
- Potentsiaalselt neerufunktsiooni muutvad ägedad seisundid, näiteks dehüdratsioon, raske infektsioon, šokk.
- Koehüpoksiat põhjustada võivad haigused (eriti ägedad haigused või süvenevad kroonilised haigused), näiteks dekompenseeritud südamepuudulikkus, hingamispuudulikkus, hiljutine müokardiinfarkt, šokk.
- Maksapuudulikkus, äge alkoholimürgistus, alkoholism (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Jentaduetot ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Hüpopglükeemia

Kui linagliptiin lisati sulfonüüluurea preparaadile ja metformiinile, suurenes hüpopglükeemia esinemissagedus võrreldes platseeboravimi korral täheldatud esinemissagedusega.

Sulfonüüluurea preparaadid ja insuliin tõstavad teadaolevalt hüpopglükeemia esinemise riski. Seega on Jentaduetot ja sulfonüüluurea preparaadi ja/või insuliini kombinatsiooni soovitatav kasutada ettevaatusega. Kaaluda võib sulfonüüluurea preparaadi või insuliini annuse vähendamist (vt lõik 4.2).

Hüpopglükeemia pole linagliptiini ega metformiini ega linagliptiini / metformiini kombinatsioonravi kõrvaltoime. Kliinilistes uuringutes oli hüpopglükeemia esinemissagedus madal ja sarnane nii patsientidel, kes kasutasid linagliptiini kombinatsioonis metformiiniga kui neil, kes kasutasid ainult metformiini.

Laktatsidoos

Laktatsidoos

Laktatsidoos on väga harv, kuid tõsine ainevahetuslik tüsistus, mis võib kõige sagedamini ilmneda neerufunktsiooni ägeda halvenemise, kardiorespiratoorse haiguse või sepsise korral. Neerufunktsiooni ägedal halvenemisel metformiin kuhjub ja suureneb laktatsidoosi tekkerisk.

Dehüdratsiooni korral (raske kõhulahtisus või oksendamine, palavik või vähenenud vedeliku tarbimine) tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada ja soovitatav on pidada nõu arstiga.

Metformiinravi saavatel patsientidel tuleb ravi neerufunktsiooni tugevalt mõjutavate ravimitega (nt antihüpertensiivsed ravimid, diureetikumid ja MSPVA-d) alustada ettevaatusega. Teisteks riskiteguriteks, mis võivad põhjustada laktatsidoosi teket, on liigne alkoholi tarbimine, maksapuudulikkus, ebapiisavalt kontrollitud diabeet, ketoos, pikaajaline paastumine ja mis tahes hüpoksiaga seotud haigusseisundid, samuti teiste laktatsidoosi tekitada võivate ravimite samaaegne kasutamine (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada laktatsidoosi tekkeriskist. Laktatsidoosi iseloomustab atsidootiline düspnoe, kõhuvalu, lihaskrambid, asteenia ja hüpotermia, millele järgneb kooma. Nende sümptomite tekkekahtluse korral peab patsient ravi katkestama ja pöörduma viivitamatult arsti poole. Diagnostilise tähendusega laboratoorsetes tulemustes on vere pH vähenemine (< 7,35), plasma laktaadisisalduse suurenemine (> 5 mmol/l), suurenenud anioonivaegus ja laktaadi/püruvaadi suhe.

Jodeeritud kontrastaine manustamine

Jodeeritud kontrastaine intravaskulaarne manustamine võib viia kontrastaine indutseeritud nefropaatia tekkeni, mille tulemusel metformiin kuhjub ja seega suureneb laktatsidoosi risk. Selliste uuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.5.

Neerufunktsioon

Enne ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR), vt lõik 4.2. Metformiin on vastunäidustatud patsientidele, kelle GFR on alla 30 ml/min ning ravi tuleb ajutiselt katkestada neerufunktsiooni mõjutavate seisundite tekkimisel, vt lõik 4.3.

Südamefunktsioon

Südamepuudulikkusega patsientidel on hüpoksia ja neerupuudulikkuse tekkerisk suurem. Stabiilse kroonilise südamepuudulikkusega patsientidel võib Jentaduetot kasutada tingimusel, et ravi ajal jälgitakse regulaarselt südame- ja neerufunktsiooni. Ägeda ja ebastabiilse südamepuudulikkusega patsientidel on Jentadueto vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kirurgia

Ravi metformiiniga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Eakad

80-aastaste või vanemate patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Varem ohjatud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide kliinilise seisundi muutumine

Kuna Jentadueto sisaldab metformiini, siis tuleb 2. tüüpi suhkurtõvega patsiente, kes varem on olnud Jentadueto raviga hästi ohjatud ja kellel tekivad laborianalüüside kõrvalekalded või kliiniline haigestumine (eriti ebamäärane ja halvasti määratletav haigus) kohe hinnata ketoatsidoosi või laktatsidoosi tunnuste suhtes. Hindamine peab hõlmama seerumi elektrolüütide ja ketoonide, vere glükoosisisalduse ja näidustusel ka vere pH, laktaadi, püruvaadi ja metformiini sisalduste mõõtmist. Kui esineb emb-kumb atsidoosivorm, tuleb Jentadueto ravi kohe katkestada ja alustada ravi teiste sobivate korrigeerivate meetoditega.

Äge pankreatiit

DPP-4 inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Linagliptiini võtvatel patsientidel on täheldatud ägeda pankreatiidi juhte. Kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuringus (CARMELINA), mille jälgimisperioodi mediaankestus oli 2,2 aastat, teatati kinnitatud ägeda pankreatiidi juhtudest 0,3% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 0,1% platseeboga ravitud patsientidest. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb Jentadueto kasutamine lõpetada. Kui ägeda pankreatiidi diagnoos kinnitub, ei tohi ravi Jentaduetoga uuesti alustada. Patsientidel, kellel on anamneesis pankreatiit, tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

Põieendpemfigoid

Linagliptiini võtvatel patsientidel on täheldatud põieendpemfigoidi juhte. Uuringus CARMELINA teatati põieendpemfigoidi juhtudest 0,2% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseeboga ravitud patsiendil. Põieendpemfigoidi kahtlusel tuleb Jentadueto kasutamine lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud. Selliseid uuringuid on aga tehtud üksikute toimeainete, st. linagliptiini ja metformiiniga. Linagliptiini ja metformiini mitme annuse samaaegne manustamine ei mõjutanud tervetel vabatahtlikel ja patsientidel olulisel määral linagliptiini ega metformiini farmakokineetikat.

Linagliptiin

Koostoimete hinnang in vitro

Linagliptiin on nõrk konkureeriv ja nõrk kuni mõõdukas pöördumatu CYP isoensüümi CYP3A4 inhibiitor, kuid ei inhibeeri CYP teisi isoensüüme. See ei ole CYP isoensüümide indutseerija.

Linagliptiin on P-glükoproteiini substraat ja inhibeerib vähesel määral P-glükoproteiini vahendatud digoksiini transporti. Nende tulemuste ja ravimi koostoimete *in vivo* uuringute alusel arvatakse, et koostoimete tekkimine linagliptiini ja P-gp teiste substraatide vahel on vähetõenäoline.

Koostoimete hinnang in vivo

Teiste ravimite toimed linagliptiinile

Allpool kirjeldatud kliinilised andmed näitavad, et kliiniliselt oluliste koostoimete risk teiste samaaegselt manustatavate ravimitega on väike.

Metformiin:

Kolm korda ööpäevas manustatava 850 mg metformiinvesinikkloriidi ja üks kord ööpäevas manustatava 10 mg linagliptiini korduv samaaegne manustamine ei põhjustanud kliiniliselt olulisi linagliptiini farmakokineetika muutusi tervetel uuritavatel.

Sulfonüüluurea preparaadid:

5 mg linagliptiini püsikontsentratsioonid ja farmakokineetilised parameetrid ei muutunud 1,75 mg glibenklamiidi (gliburiidi) ühekordsel samaaegsel manustamisel.

Ritonaviir:

Ühe 5 mg linagliptiini suukaudse annuse ja mitme 200 mg ritonaviiri (mis on P-glükoproteiini ja CYP3A4 tugev inhibiitor) suukaudse annuse samaaegne manustamine suurendas linagliptiini AUC ja C_{max} väärtust vastavalt kaks ja kolm korda. Verevalkudega seondumata kontsentratsioon, mis on tavaliselt vähem kui 1% linagliptiini terapeutilisest annusest, suurenes pärast ritonaviiri samaaegset manustamist 4...5 korda. Linagliptiini püsikontsentratsioonide simulatsioonid ritonaviiriga ja ilma selleta näitasid, et plasmataseme suurenemine ei ole seotud ravimi suurema kuhjumisega. Linagliptiini farmakokineetikas neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks. Seega ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid ka teiste P-glükoproteiini/CYP3A4 inhibiitoritega.

Rifampitsiin:

5 mg linagliptiini korduv samaaegne manustamine rifampitsiiniga, mis on tugev P-glükoproteiini ja CYP3A4 indutseerija, põhjustas vastavalt 39,6% ja 43,8% linagliptiini tasakaaluseisundi AUC ja C_{max} vähenemise ja DPP-4 inhibeerimise ligikaudu 30% vähenemise minimaalsete kontsentratsioonide korral. Seega ei pruugita linagliptiini kasutamisel koos tugevate P-gp indutseerijatega, eriti nende pikaajalisel kasutamisel, saavutada selle täit efektiivsust. Samaaegset kasutamist koos P-glükoproteiini ja CYP3A4 teiste tugevate indutseerijatega, näiteks karbamasepiini, fenobarbitaali ja fenütoiiniga, ei ole uuritud.

Linagliptiini toimed teistele ravimitele

Allpool kirjeldatud kliinilistes uuringutes puudus linagliptiinil kliiniliselt oluline toime metformiini, gliburiidi, simvastatiini, varfariini, digoksiini ja suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale, omades *in vivo* tõestust, et koostoimete tekkimine CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glükoproteiini ja orgaanilise katioonse transporter (OCT, *organic cationic transporter*) substraatidega on vähetõenäoline.

Metformiin:

Korduvate annuste 10 mg linagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi, mis on OCT substraat, samaaegne manustamine ei omanud tervetel uuritavatel olulist toimet metformiini farmakokineetikale. Seega ei ole linagliptiin OCT vahendatud transpordi inhibiitor.

Sulfonüüluurea preparaadid:

Korduvate 5 mg linagliptiini suukaudsete annuste ja ühekordse 1,75 mg glibenklamiidi (gliburiidi) suukaudse annuse samaaegne manustamine põhjustas kliiniliselt ebaolulist glibenklamiidi AUC ja C_{max} -i 14% vähenemist. Kuna glibenklamiid metaboliseerub valdavalt CYP2C9 kaudu, toetavad need andmed ka järeldust, et linagliptiin ei ole CYP2C9 inhibiitor. Kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata ka teiste sulfonüüluurea preparaatidega (nt glipisiid, tolbutamiid ja glimepiriid), mis, sarnaselt glibenklamiidile, elimineeritakse valdavalt CYP2C9 kaudu.

Digoksiin:

Korduvate annuste 5 mg linagliptiini ja 0,25 mg digoksiini samaaegne manustamine ei omanud tervetel uuritavatel toimet digoksiini farmakokineetikale. Seega ei ole *in vivo* linagliptiin P-glükoproteiini poolt vahendatud transpordi inhibiitor.

Varfariin:

5 mg linagliptiini korduvad annused ei mõjutanud S(-)- ega R(+)-varfariini, mis on CYP2C9 substraat, farmakokineetikat selle manustamisel ühekordse annusena.

Simvastatiin:

Tervetel uuritavatel avaldasid linagliptiini korduvad ööpäevased annused minimaalset toimet simvastatiini, tundliku CYP3A4 substraadi, tasakaaluseisundi farmakokineetikale. Pärast 10 mg linagliptiini supratherapeutilise annuse samaaegset manustamist 40 mg simvastatiiniga üks kord ööpäevas 6 päeva jooksul, suurenes simvastatiini plasma AUC 34% ja plasma C_{max} 10%.

Suukaudsed kontratseptiivid:

5 mg linagliptiini samaaegne manustamine ei mõjuta levonorgestreeli ega etinüülöstradioli tasakaaluseisundi farmakokineetikat.

Metformiin

Kombinatsioon, mille korral on vajalik ettevaatlik kasutamine

Glükokortikoididele (süsteemne või lokaalne manustamine), beeta-2-agonistidele ja diureetikumidele on omane hüperglükeemiline toime. Patsienti tuleb sellest teavitada ja vere glükoosisisaldust tuleb jälgida sagedamini, eriti ravi alustamisel nende ravimitega. Vajadusel tuleb ravi ajal teiste ravimitega ja pärast ravi lõppu kohandada antihüperglükeemiliste ravimite annust.

Mõned ravimid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet ning seega suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kasutades neid ravimeid kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Orgaanilised katioonide transporterid (*Organic Cation Transporters, OCT*)

Metformiin on transporterite OCT1 ja OCT2 substraat. Metformiini koosmanustamine:

- OCT1 inhibiitoritega (nt verapamiil) võib nõrgendada metformiini toimet;
- OCT1 indutseerijatega (nt rifampitsiin) võib kiirendada imendumist seedetraktist ja tugevdada metformiini toimet;
- OCT2 inhibiitoritega (nt tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool) võib aeglustada metformiini renaalset eritumist ja seega suurendada metformiini kontsentratsiooni plasmas;
- nii OCT1 kui ka OCT2 inhibiitoritega (nt krisotiniib, olapariib) võib mõjutada metformiini toimet ja renaalset eritumist.

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nende ravimite koosmanustamisel metformiiniga, seda eriti neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel, kuna metformiini kontsentratsioon plasmas võib suurened. Vajadusel võib kaaluda metformiini annuse kohandamist, kuna OCT inhibiitorid/indutseerijad võivad mõjutada metformiini toimet.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

Alkoholimürgistus on seotud laktatsidoosi suurenenud riskiga, eriti paastumise, alatoitumise või maksakahjustuse korral.

Jodeeritud kontrastaine

Röntgenuuringute puhul tuleb metformiini kasutamine ajutiselt katkestada protseduuri ajaks või enne seda ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Linagliptiini kasutamist rasedatel ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Piiratud andmed näitavad, et metformiini kasutamine rasedatel ei ole seotud kaasasündinud väärarendite riski suurenemisega. Metformiiniga tehtud loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Mittekliinilised reproduktsiooniuringud ei näita linagliptiini ja metformiini üheaegse manustamisega seotud aditiivset teratogeenset toimet.

Jentaduetot ei tohi kasutada raseduse ajal. Kui patsient plaanib rasestuda või juhuslikult rasestub, tuleb ravi Jentaduetoga katkestada ja esimesel võimalusel üle minna insuliinravile, et vähendada vere suurenenud glükoosisisaldusega seotud loote väärarendite riski.

Imetamine

Loomkatsed on näidanud nii metformiini kui ka linagliptiini eritumist imetavate rottide rinnapiima. Metformiin eritub rinnapiima väikeses koguses. Linagliptiini eritumine inimese rinnapiima ei ole teada. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/hoiduda Jentadueto ravist. Arvesse tuleb võtta rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ning ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Jentadueto toimet inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Isastel ega emastel rottidel ei täheldatud linagliptiinist tingitud kõrvaltoimeid fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Jentadueto ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsiente tuleb hoiatada hüpoglükeemia riskist, kui Jentaduetot kasutatakse koos teise antidiabeetiliste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpoglükeemiat (nt sulfonüüluurea preparaatidega).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaks korda ööpäevas manustatava 2,5 mg linagliptiini (või sellega bioekvivalentse üks kord ööpäevas manustatava 5 mg) ohutust kombinatsioonis metformiiniga hinnati rohkem kui 6800-l 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendil. Platseebokontrolliga uuringutes raviti rohkem kui 1800 patsienti kas linagliptiini 2,5 mg annusega kaks korda ööpäevas (või sellega bioekvivalentse 5 mg linagliptiini üks kord ööpäevas) kombinatsioonis metformiiniga $\geq 12/24$ nädala jooksul.

Seitsme platseebokontrolliga uuringu koondanalüüsis oli kõrvaltoimete üldine esinemissagedus platseeboravimi ja metformiiniga ravitud patsientidel võrreldav linagliptiini 2,5 mg ja metformiini rühmas täheldatuga (54,3% ja 49,0%). Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanute määr oli võrreldav patsientidel, kes said platseeboravimit ja metformiini, ja neil, kes said linagliptiini ja metformiini (3,8% ja 2,9%).

Linagliptiini ja metformiini kombinatsioonravi kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli kõhulahtisus (1,6%), mille sagedus oli võrreldav metformiini ja platseeboravimi korral esinenud sagedusega (2,4%).

Jentadueto manustamisel koos sulfonüüluurea preparaadiga võib tekkida hüpoglükeemia (≥ 1 juht 10 patsiendi kohta).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõigis kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt (kasutati kas linagliptiini/metformiini kombinatsiooni või ainult linagliptiini või metformiini) teatatud kõrvaltoimed on allpool esitatud organsüsteemi klasside kaupa. Varem teatatud kõrvaltoimed ühe või teise toimeaine eraldi kasutamisel võivad olla Jentadueto potentsiaalsed kõrvaltoimed ka juhul, kui neid selle ravimpreparaadi kliinilistes uuringutes ei täheldatud.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja absoluutse esinemissageduse alusel. Esinemissagedus on määratletud kui väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) või väga harv ($< 1/10\ 000$) ja; teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2: Kliinilises uuringus ja turuletulekujärgselt ainult linagliptiin / metformiini (eraldi ravimitena või kombinatsioonis) või lisana muudele diabeedivastastele ravidele saanud patsientidel täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Nasofarüngiit	aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus (näiteks bronhide hüperreaktiivsus)	aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Hüopoglükeemia ¹	väga sage
Laktatsidoos [§]	väga harv
Vitamiin B12 puudulikkus [§]	väga harv
Närvisüsteemi häired	
Maitsemeele häired [§]	sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Köha	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	
Söögiisu vähenemine	aeg-ajalt
Kõhulahtisus	sage
Iiveldus	sage
Pankreatiit	harv [#]
Oksendamine	aeg-ajalt
Kõhukinnisus ²	aeg-ajalt
Kõhuvalu [§]	väga sage
Maksa ja sapiteede häired	
Maksafunktsiooni häired ²	aeg-ajalt
Hepatiit [§]	väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Angioödeem	harv
Urtikaaria	harv
Erüteem [§]	väga harv
Lööve	aeg-ajalt
Kihelus	aeg-ajalt
Põiendpempfigoid	harv [#]
Uuringud	
Amülaasi aktiivsuse suurenemine	aeg-ajalt
Lipaasi aktiivsuse suurenemine*	sage

* Kliinilistes uuringutes täheldatud lipaasi aktiivsuse suurenemist ($> 3 \times \text{ULN}$) põhjal

Linagliptiini kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuringu (CARMELINA) põhjal, vt ka allpool

- § Metformiini monoterapiiana saanud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed, mida ei täheldatud Jentaduetot saanud patsientidel. Lisateave vt metformiini ravimi omaduste kokkuvõte.
- 1 Jentadueto pluss sulfonüüluurea kombinatsiooni kasutamisel täheldatud kõrvaltoime
- 2 Jentadueto ja insuliini kombineerimisel täheldatud kõrvaltoime

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpoglükeemia

Ühes uuringus manustati linagliptiini lisaks metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsioonile. Linagliptiini ja metformiini manustamisel kombinatsioonis sulfonüüluurega oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime hüpoglükeemia (linagliptiini / metformiini / sulfonüüluurea rühmas 23,9% ja platseebo / metformiini / sulfonüüluurea rühmas 16,0%).

Linagliptiini ja metformiini manustamisel kombinatsioonis insuliiniga oli kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime hüpoglükeemia, aga seda esines sarnase sagedusega ka platseebo ja metformiini kombineerimisel insuliiniga (linagliptiini / metformiini / insuliini rühmas 29,5% ja platseebo / metformiini / insuliini rühmas 30,9%), kusjuures tõsiseid (mis vajasis abi) episoode esines harva (1,5% ja 0,9%).

Muud kõrvaltoimed

Seedetrakti häired, näiteks iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja söögiisu vähenemine ja kõhuvalu esinevad kõige sagedamini Jentadueto või metformiinvesinikkloriidiga ravi alustamisel ja lahenevad enamikel juhtudel iseenesest. Ennetamiseks soovitatakse Jentaduetot kasutada söögi ajal või pärast sööki. Metformiinhüdrokloriidi annuse aeglane suurendamine võib samuti parandada ravimi taluvust seedetrakti poolt.

Pikaajalist ravi metformiiniga on seostatud vitamiini B₁₂ imendumise vähenemisega, mis võib väga harva põhjustada kliiniliselt olulist vitamiini B₁₂ puudust (nt megaloblastilist aneemiat).

Linagliptiini kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuring (CARMELINA)

Uuringus CARMELINA hinnati 2. tüüpi suhkurtõve ja suurenenud KV riskiga (mida tõendas kinnitatud makrovaskulaarse või renaalse haiguse anamnees) patsientidel linagliptiini kardiovaskulaarset ja renaalset ohutust võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1). Uuring hõlmas 3494 linagliptiiniga (5 mg) ravitud patsienti ja 3485 platseeboga ravitud patsienti. Mõlemad ravid lisati HbA_{1c} ja KV riskitegurite piirkondlike sihtväärtuste kohasele standardravile. Linagliptiiniga ravitud patsientidel ja platseeboga ravitud patsientidel olid kõrvaltoimete ja raskete kõrvaltoimete üldised esinemissagedused sarnased. Selle uuringu ohutusandmed olid kooskõlas linagliptiini eelneva teadaoleva ohutusprofiiliga.

Ravitud populatsioonis teatati rasketest hüpoglükeemia juhtudest (mis vajasis abi) 3,0% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 3,1% platseeboga ravitud patsientidest. Ravieelselt sulfonüüluureat kasutanud patsientidel esines rasket hüpoglükeemiat 2,0% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 1,7% platseeboga ravitud patsientidest. Ravieelselt insuliini kasutanud patsientidel esines rasket hüpoglükeemiat 4,4% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 4,9% platseeboga ravitud patsientidest.

Uuringu kogu jälgimisperioodil teatati kinnitatud ägedast pankreatiidist 0,3% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 0,1% platseeboga ravitud patsientidest.

Uuringus CARMELINA teatati põieendpempfigoidist 0,2% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseeboga ravitud patsiendil.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Linagliptiin

Tervetel uuritavatel tehtud kontrollitud kliinilistes uuringutes linagliptiini üksikannustega kuni 600 mg (vastab 120 kordsele soovitatavale annusele) ei esinenud annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid. Üle 600 mg annustega puudub inimestel kogemus.

Metformiin

Hüpoglükeemiat ei ole täheldatud metformiinvesinikkloriidi annustega kuni 85 g, kuigi sellistes tingimustes on esinenud laktatsidoosi. Metformiinvesinikkloriidi tugev üleannustamine või kaasuvad riskid võivad põhjustada laktatsidoosi. Laktatsidoos on erakorraline situatsioon, mida tuleb ravida haiglas. Laktaadi ja metformiinvesinikkloriidi eemaldamise kõige tõhusam meetod on hemodialüüs.

Ravi

Üleannustamise korral on mõistlik rakendada tavalisi toetavaid meetmeid, näiteks imendumata ravimi eemaldamine seedetraktist, kliinilise jälgimise rakendamine ja vajadusel kliiniliste meetmete kasutamine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid; ATC-kood: A10BD11

Jentadueto kombineerib kaks komplementaarsete toimemehhanismidega antihüpoglükeemilist ravimit, et parandada glükeemilist kontrolli 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Need ravimid on dipeptidülpeptidaas 4 (DPP-4) inhibiitor linagliptiin ja biguaanide klassi kuuluv metformiinvesinikkloriid.

Linagliptiin

Toimemehhanism

Linagliptiin inhibeerib ensüümi DPP-4 (dipeptidülpeptidaas 4), mis osaleb inkretiinhormoonide GLP-1 ja GIP (glükagoonisarnane peptiid 1, glükoossõltuv insulintroopne polipeptiid) inaktiivses olekus. Need hormoonid lagundatakse kiiresti ensüümi DPP-4 toimel. Mõlemad inkretiinhormoonid on seotud glükoosi homeostaasi füsioloogilise regulatsiooniga. Inkretiine sekreteeritakse väikeses koguses kogu ööpäeva jooksul ning nende tase tõuseb kohe pärast söömist. GLP-1 ja GIP suurendavad insuliini biosünteesi ja sekretsiooni pankrease beeta-rakkudes nii normaalse kui ka kõrge vere glükoosisisalduse korral. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfa-rakkudest, mille tulemusena väheneb glükoosi tootmine maksas.

Linagliptiin seondub pöörduval viisil väga tõhusalt DPP-4-ga ja põhjustab seega aktiivsete inkretiinitasemetega püsiva tõusu ja toime pikenemise. Linagliptiin suurendab glükoossõltuval moel insuliini sekretsiooni ja vähendab glükagooni sekretsiooni, põhjustades glükoosi homeostaasi üldise paranemise. Linagliptiin seondub selektiivselt DPP-4-ga ja omab selle suhtes > 10 000-kordset selektiivsust võrreldes DPP-8 või DPP-9 aktiivsusega *in vitro*.

Metformiin

Toimemehhanism

Metformiinvesinikkloriid on antihüpoglükeemiliste toimetega biguaanid, mis vähendab nii basaalselt kui ka postprandiaalselt plasma glükoosisisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni, mistõttu ei tekita ka hüpoglükeemiat.

Metformiinvesinikkloriid võib toimida 3 mehhanismi kaudu:

(1) glükoositootmise vähendamine maksas, inhibeerides glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi;

- (2) lihases insuliinitundlikkuse suurendamine, parandades glükoosi perifeerset omandamist ja selle kasutamist;
(3) ja glükoosi soolest imendumise aeglustamine.

Metformiinvesinikkloriid stimuleerib intratsellulaarset glükogeenisünteesi, toimides glükogeeni süntaasile.

Metformiinvesinikkloriid suurendab seni teadaolevate kõigi membraani glükoositransporterite (GLUT) transpordivõimet.

Mittesõltuvalt toimest glükeemiale, omab metformiin inimestel soodsaid toimeid lipiidide metabolismile. Seda on tõestatud terapeutiliste annuste kasutamisel kontrollitud keskmise pikkusega või pikaajalistes kliinilistes uuringutes: metformiinvesinikkloriid vähendab üldkolesterooli, LDL-kolesterooli ja triglütseriidide sisaldusi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Linagliptiin täiendava ravimina lisaks metformiinravile

Linagliptiini ja metformiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust patsientidel, kelle glükeemiline kontroll ainult metformiiniga oli ebapiisav, hinnati 24-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Keskmiselt HbA_{1c} algväärtuselt 8% parandas linagliptiin metformiinile lisatuna oluliselt HbA_{1c} väärtust (muutus platseeboga võrreldes -0,64%). Linagliptiin parandas oluliselt ka paastuplasma glükoosisisaldust (FPG, *fasting plasma glucose*) -21,1 mg/dl võrra ja 2 tundi pärast sööki mõõdetud glükoosisisaldust (PPG, *post-prandial glucose*) -67,1 mg/dl võrreldes platseeboga; lisaks saavutas suurem hulk patsiente sihteesmärgiks seatud HbA_{1c} < 7,0% (28,3% linagliptiini rühmas *versus* 11,4% platseebo rühmas). Hüpoglükeemia esinemissagedus linagliptiiniga ravitud patsientidel oli sarnane platseeboga. Kehakaal ei olnud rühmiti oluliselt erinev.

24-nädalases platseebokontrolliga esmase ravi faktoriaaluuringus saadi kaks korda ööpäevas manustatava 2,5 mg linagliptiini ja metformiini (500 mg või 1000 mg kaks korda ööpäevas) kombinatsiooniga oluline glükeemiliste parameetrite paranemine võrreldes mõlema ravimi monoterapiaga; tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 3 (keskmine HbA_{1c} baasväärtus 8,65%).

Tabel 3: Glükeemilised parameetrid uuringu viimase visiidi ajal (24-nädalane uuring), linagliptiini ja metformiini kasutati eraldi ja kombineeritud ravina patsientidel 2. tüüpi suhkurtõvega, mis dieedi ja füüsilise koormusega ei olnud küllaldaselt ohjatud

	Platseebo	Linagliptiin 5 mg üks kord ööpäevas ¹	Metformiinvesinikkloriid 500 mg kaks korda ööpäevas	Linagliptiin 2,5 mg kaks korda ööpäevas ^{1*} + metformiinvesinikkloriid 500 mg kaks korda ööpäevas	Metformiinvesinikkloriid 1000 mg kaks korda ööpäevas	Linagliptiin 2,5 mg kaks korda ööpäevas ^{1*} + metformiinvesinikkloriid 1000 mg kaks korda ööpäevas
HbA_{1c} (%)						
Patsientide arv	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Algväärtus (keskmine)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Muutus algväärtusega võrreldes (kohandatud keskmine)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Erinevus platseebost (kohandatud keskmine) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Patsientide hulk (n, %), kes saavutasid HbA _{1c} väärtuse < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Hädaabiravi saanud patsiendid (%)	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Patsientide arv	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Algväärtus (keskmine)	203	195	191	199	191	196
Muutus algväärtusega võrreldes (kohandatud keskmine)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Erinevus platseebost (kohandatud keskmine) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

^{1*} Linagliptiini ööpäevane koguannus on võrdne 5 milligrammiga.

Keskmine vähenemine võrreldes algväärtuse HbA_{1c} väärtusega oli üldjoones suurem patsientidel, kellel HbA_{1c} algväärtus oli suurem. Toimed plasmalipiididele olid üldiselt neutraalsed. Kehakaalu vähenemine linagliptiini ja metformiini kombinatsiooni kasutamisel oli sarnane sellega, mida täheldatakse ainult metformiini või platseeboga; ainult linagliptiini saanud patsientidel puudus kehakaalu muutus algväärtusega võrreldes. Hüpoglükeemia esinemissagedus oli ravirühmiti sarnane (platseeborühmas 1,4%, 5 mg linagliptiini rühmas 0%, metformiini rühmas 2,1% ja 2,5 mg linagliptiini pluss kaks korda ööpäevas manustatava metformiini rühmas 1,4%).

Kaks korda ööpäevas manustatava 2,5 mg linagliptiini efektiivsus ja ohutus võrrelduna 5 mg manustamisega üks kord ööpäevas kombinatsioonis metformiiniga patsientidel, kelle glükeemiline kontroll oli metformiiniga monoterapiaga ebapiisav, hinnati 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Linagliptiin 5 mg üks kord ööpäevas ja 2,5 mg kaks korda ööpäevas andis võrreldava (CI: -0,07; 0,19) HbA_{1c} olulise vähenemise -0,80% (algväärtuselt 7,98%) ja platseeboga võrreldes -0,74% (algväärtuselt 7,96%). Hüpoglükeemia esinemissagedus linagliptiiniga ravitud patsientidel oli sarnane platseeboga. Kehakaal ei olnud rühmiti oluliselt erinev.

Linagliptiin täiendava ravimina lisaks metformiini ja sulfonüüluurea preparaadi kombineeritud ravile
24-nädalane platseebokontrolliga uuring viidi läbi 5 mg linagliptiini ja platseebo efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks patsientidel, kelle haigus ei olnud küllaldaselt ravitud metformiini ja sulfonüüluurea preparaadi kombinatsiooniga. Linagliptiin parandas oluliselt HbA_{1c} väärtust keskmiselt HbA_{1c} algväärtuselt 8,14% (platseeboga võrreldes -0,62% muutus). Linagliptiiniga saavutati oluline paranemine ka patsientide arvus, kes saavutasid HbA_{1c} sihtesmärgi < 7,0% (31,2% linagliptiini rühmas versus 9,2% platseeborühmas), ja saavutati ka paastu plasma glükoosisisaldus (FPG) -12,7 mg/dl vähenemine platseeboga võrreldes. Kehakaal ei olnud rühmiti oluliselt erinev.

Linagliptiin täiendava ravimina lisaks ravile metformiini ja empaglifloosiini kombinatsiooniga
Patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt ravile metformiini ja empaglifloosiiniga [10 mg (n = 247) või 25 mg (n = 217)], andis 24-nädalane täiendav ravi linagliptiini 5 mg annusega tulemuseks kohandatud HbA_{1c} vähenemise võrreldes algnäitajatega vastavalt -0,53% (oluline erinevus võrreldes platseebo lisamisega -0,32% (95% CI -0,52; -0,13) ja -0,58% (oluline erinevus võrreldes platseebo lisamisega -0,47% (95% CI -0,66; -0,28). Platseeboga võrreldes saavutas statistiliselt oluliselt suurem osa patsientidest, kelle ravieelne HbA_{1c} oli ≥ 7,0% ja keda raviti linagliptiini 5 mg annusega, HbA_{1c} sihtväärtuse < 7,0%.

Linagliptiin kombinatsioonis metformiini ja insuliiniga

Viidi läbi 24-nädalane platseebokontrolliga uuring, et hinnata insuliinile lisatud linagliptiini (5 mg üks kord ööpäevas) efektiivsust ja ohutust kas koos metformiiniga või ilma. 83% patsientidest selles uuringus kasutas metformiini kombinatsioonis insuliiniga. Linagliptiini ja metformiini kombinatsiooni lisamine insuliinile tõi kaasa HbA_{1c} olulised paranemised selles alarühmas, mida näitas -0,68% (CI: -0,78; -0,57) kohandatud keskmine muutus algväärtusest (keskmine HbA_{1c} algväärtus 8,28%), võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooni lisamisega insuliinile. Kummaski rühmas ei esinenud märkimisväärset muutust esialgselt kehakaalust.

Linagliptiini andmed 24 kuu kohta ravimi kasutamisel täiendava ravimina lisaks metformiinile võrdluses glimepiriidiga

Uuringus, milles võrreldi 5 mg linagliptiini või glimepiriidi (keskmine annus 3 mg) lisamise efektiivsust ja ohutust patsientidel, kellele metformiini monoterapiaga ei olnud saavutatud küllaldaselt glükeemilist kontrolli, saadi HbA_{1c} keskmine vähenemine -0,16% linagliptiini rühmas (keskmine HbA_{1c} algväärtus 7,69%) ja -0,36% vähenemine glimepiriidi rühmas (keskmine HbA_{1c} algväärtus 7,69%), kusjuures ravi keskmine erinevus oli 0,20% (97,5% CI: 0,09, 0,299). Hüpoglükeemia esinemissagedus linagliptiini rühmas (7,5%) oli oluliselt väiksem kui vastav väärtus glimepiriidi rühmas (36,1%). Linagliptiiniga ravitud patsientidel saavutati algväärtusega võrreldes kehakaalu oluline keskmine vähenemine, võrreldes olulise kaalutõusuga patsientidel, kellele manustati glimepiriidi (-1,39 versus +1,29 kg).

Linagliptiin täiendava ravimina 2. tüüpi suhkurtõvega eakatel patsientidel (vanus ≥ 70 aastat)

Linagliptiini efektiivsust ja ohutust eakatel (vanus ≥ 70 aastat) 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel hinnati topeltpimedas 24-nädalases uuringus. Patsiendid said põhiravina metformiini ja/või sulfonüüluureat ja/või insuliini. Antidiabeetilise põhiravi annused hoiti esimese 12 nädala jooksul stabiilsena, pärast mida oli lubatud annuste kohandamine. Linagliptiin parandas oluliselt HbA_{1c} väärtust keskmiselt HbA_{1c} algväärtuselt 7,8% (24 nädala järel oli muutus võrreldes platseeboga -0,64%). Linagliptiin näitas ka olulist paastu plasma glükoosisisalduse paranemist võrreldes platseeboga. Kehakaal ei olnud rühmiti oluliselt erinev.

Nii metformiini kui foonravina baasinsuliini kasutavate 2. tüüpi diabeediga eakate patsientide (70-aastased ja vanemad) summeeritud analüüs (n=183) näitas linagliptiini ja metformiini kombinatsiooni lisamisel insuliinile HbA_{1c} parameetrite olulist paranemist -0,81%-lise (CI: -1,01; -0,61) kohandatud keskmise muutusega algväärtusest (keskmine HbA_{1c} algväärtus 8,13%), võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooni lisamisega insuliinile.

Linagliptiini kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuring (CARMELINA)

CARMELINA oli randomiseeritud uuring, milles osales 6979 patsienti, kellel oli 2. tüüpi suhkurtõbi ja suurenenud KV risk, mida tõendas kinnitatud makrovaskulaarse või neeruhaiguse anamnees, ning keda raviti 5 mg linagliptiiniga (3494) või platseeboga (3485), mis lisati HbA_{1c}, KV riskitegurite ja

neeruhaiguse piirkondlike sihtväärtuste kohasele standardravile. Uuringupopulatsioon hõlmas 1211 (17,4%) patsienti vanuses ≥ 75 aastat ja 4348 (62,3%) neerukahjustusega patsienti. Ligikaudu 19% populatsioonist oli eGFR $\geq 45 \dots < 60$ ml/min/1,73 m², 28% populatsioonist oli eGFR $\geq 30 \dots < 45$ ml/min/1,73 m² ja 15%-l oli eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Ravieelne keskmine HbA_{1c} oli 8,0%.

Uuringu eesmärk oli näidata esmase kardiovaskulaarse tulemusnäitaja (kardiovaskulaarse surma või esmakordse, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti (MI) või mitteletaalse lõppega insuldi koondnäitaja) mittehalmvust. Renaalne koondtulemusnäitaja oli määratletud renaalse surma või püsiva lõppstaadiumis neeruhaiguse või eGFR-i püsiva vähenemisega 40% või rohkem.

Pärast 2,2-aastase mediaankestusega järelkontrolli ei suurendanud standardravile lisatud linagliptiin oluliste kardiovaskulaarsete ega neerudega seotud tüsistuste riski. 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei täheldatud täiendava kinnitatud tulemusnäitaja, südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riski suurenemist võrreldes standardraviga ilma linagliptiinita (vt tabel 4).

Tabel 4 Kardiovaskulaarsed ja renaalsed tulemusnäitajad ravirühmade kaupa uuringus CARMELINA

	Linagliptiin 5 mg		Platseebo		Riskitihe- duste suhe (95% CI)
	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemis- sagedus 1000 PA kohta*	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemis- sagedus 1000 PA kohta*	
Patsientide arv	3494		3485		
Esmane KV koond- tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalse lõppega MI, mitte- letaalse lõppega insult)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Teisene reaalne koondtulemusnäitaja (renaalne surm, lõppstaadiumis neeruhaigus, eGFR-i püsiv 40% vähene- mine)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Üldsuremus	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV surm	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitaliseerimine südamepuudu- likkuse tõttu	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PA = patsientaasta

** Mittehalmvuse analüüs, mis näitab, et riskitiheduste suhte ülemine usalduspiir 95% CI on alla 1,3

Albuminuuria progresseerumise analüüside puhul (muutus normoalbuminuriast mikro- või makroalbuminuriaks või mikroalbuminuriast makroalbuminuriaks) oli linagliptiini hinnanguline riskitiheduste suhe võrreldes platseeboga 0,86 (95% CI 0,78; 0,95).

Linagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse uuring (CAROLINA)

Uuring CAROLINA oli randomiseeritud uuring 6033 varajase 2. tüüpi suhkurtõve ja suurenenud KV riski või teadaolevate tüsistustega patsientidel, keda raviti kas 5 mg linagliptiini (3023) või 1...4 mg glimepiriidiga (3010), mis lisati HbA_{1c} ja KV riskitegurite piirkondlike sihtväärtuste kohasele standardravile (sh foonravi metformiiniga 83% patsientidest). Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 64 aastat ja see hõlmas 2030 (34%) patsienti vanuses ≥ 70 aastat. Uuringupopulatsioon hõlmas 2089 (35%) kardiovaskulaarse haigusega patsienti ja 1130 (19%) neerukahjustusega patsienti, kellel oli uuringu alguses eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Keskmine HbA_{1c} oli uuringu alguses 7,15%.

Uuringu eesmärk oli näidata esmase kardiovaskulaarse tulemusnäitaja (kardiovaskulaarse surma või esmakordse, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti (MI) või mitteletaalse lõppega insuldi koondnäitaja) mittehalvemust.

Pärast 6,25-aastase mediaankestusega järelkontrolli ei suurendanud standardravile lisatud linagliptiin oluliste kardiovaskulaarsete tüsistuste riski (tabel 5) võrreldes glimepiriidiga. Tulemused olid nii metformiini foonravi saanud kui ka mittesaanud patsientidel sarnased.

Tabel 5 Olulised kardiovaskulaarsed tüsistused ja suuremus rahvirühmade kaupa uuringus CAROLINA

	Linagliptiin 5 g		Glimepiriid (1...4 mg)		Riskitiheduste suhe
	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemis-sagedus 1000 PA* kohta	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemis-sagedus 1000 PA* kohta	(95% CI)
Patsientide arv	3023		3010		
Esmane KV koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalse lõppega MI, mitteletaalse lõppega insult)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Üldsuremus	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78;1,06)
KV surm	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PA = patsientaasta

** Mittehalvemuse analüüs, mis näitab, et riskitiheduste suhte ülemine usalduspiir 95% CI on alla 1,3

Kogu raviperioodi ajal (ravi mediaankestus 5,9 aastat) oli mõõduka või raske hüpoglükeemiaga patsientide osakaal linagliptiiniga ravitud patsientide hulgas 6,5% versus 30,9% glimepiriidiga ravitud patsientide hulgas, rasket hüpoglükeemiat esines 0,3% linagliptiiniga ravitud patsientidest versus 2,2% glimepiriidiga ravitud patsientidest.

Metformiin

Prospektiivses randomiseeritud (UKPDS) uuringus on välja selgitatud intensiivse vere glükoosisalduse kontrolli pikaajaline kasulikkus 2. tüüpi suhkurtõve korral. Pärast ainult dieedi ebaõnnestumist metformiiniga ravitud ülekaaluliste patsientide tulemuste analüüs näitas järgmist:

- kõigi suhkurtõvega seotud tüsistuste absoluutse riski oluline vähenemine metformiini rühmas (29,8 sündmust 1000 patsientaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 sündmust 1000 patsientaasta kohta), $p=0,0023$, ja võrreldes sulfonüüluurea preparaadi ja insuliini monoterapiaga (40,1 sündmust 1000 patsientaasta kohta), $p=0,0034$;

- igasuguse suhkurtõvega seotud suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiini rühmas 7,5 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi rühmas 12,7 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta, $p=0,017$;
- üldise suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiini rühmas 13,5 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta võrreldes ainult dieediga, mille korral esines 20,6 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,011$), ja võrreldes kombineeritud sulfonüüluurea preparaadi ja insuliini monoterapiaga rühmadega, milles esines 18,9 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutse riski oluline vähenemine: metformiini rühmas 11 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta, ainult dieedi rühmas 18 sündmust 1000 patsiendiaasta kohta ($p=0,01$).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Jentaduetoga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi suhkurtõve näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tervetel uuritavatel tehtud bioekvivalentsuuringud näitasid, et Jentadueto (linagliptiin/metformiivesinikloriid) kombineeritud tabletid on bioekvivalentsed linagliptiini ja metformiini üksiktablettidega koos manustamisel.

Jentadueto 2,5/1000 mg manustamisel toiduga linagliptiini plasma kontsentratsioonid ei muutunud. Samuti ei mõjutanud toit metformiini AUCd, kuid toiduga manustamisel vähenes metformiini seerumi keskmine tippkontsentratsioon 18%. Metformiini manustamisel täis kõhuga täheldati seerumi tippkontsentratsiooni saabumise hilinemist 2 tunni võrra. Need muutused ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulised.

Järgnev peegeldab Jentadueto üksikute toimeainete farmakokineetilisi omadusi.

Linagliptiin

Linagliptiini farmakokineetikat on uuritud tervetel vabatahtlikel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. 5 mg annuse suukaudse manustamise järel imendus linagliptiin kiiresti, saavutades plasma tippkontsentratsiooni (T_{max} mediaan) 1,5 tundi pärast manustamist.

Linagliptiini plasmakontsentratsioonid vähenevad kolmefaasiliselt, terminaalne poolväärtusaeg on pikk (pikem kui 100 tundi), mis on valdavalt seotud linagliptiini küllastuva tugeva seondumisega DPP-4 ensüümiga ning mis ei põhjusta toimeaine kuhjumist. Linagliptiini akumulatsiooni efektiivne poolväärtusaeg, määratuna 5 mg linagliptiini korduvate annuste suukaudse manustamise korral, on ligikaudu 12 tundi. Pärast 5 mg linagliptiini manustamist üks kord ööpäevas saavutati stabiilne plasmakontsentratsioon kolmanda annuse manustamisel. Linagliptiini plasma AUC suurenes ligikaudu 33% pärast 5 mg annuste korduvat manustamist võrreldes esimese annusega. Linagliptiini AUC intra- ja interindividuaalsed variatsioonikoefitsiendid olid väikesed (vastavalt 12,6% ja 28,5%). Linagliptiini kontsentratsioonisõltuva seondumise tõttu DPP-4 ensüümiga on linagliptiini farmakokineetika mittelineaarne (AUC põhjal). Linagliptiini plasma kogu-AUC suurenes vähem kui annusega proportsionaalselt, samas kui vaba-AUC (valkudega seondumata) suurenes ligikaudu annusega proportsionaalselt. Linagliptiini farmakokineetika oli üldiselt sarnane tervetel uuritavatel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Imendumine

Linagliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 30%. Suure rasvasisaldusega söögi manustamine koos linagliptiiniga pikendas aega C_{max} -i saavutamiseni 2 tunni võrra ja vähendas saavutatud C_{max} -i 15%, kuid ei mõjutanud AUC_{0-72h} väärtust. Kliiniliselt olulist toimet C_{max} -i ja T_{max} -i muutustele ei ole oodata, mistõttu võib linagliptiini manustada kas toiduga või toiduta.

Jaotumine

Seondumise tõttu kudedes oli keskmine näiline jaotusruumala tasakaalutingimustes pärast 5 mg linagliptiini intravenooset manustamist tervetele uuritavatele ligikaudu 1110 liitrit, linagliptiin jaotub seega kudedes laialdaselt. Linagliptiini seondumine plasmavalkudega on kontsentratsioonsõltuv, vähenedes ligikaudu 99 protsendilt kontsentratsioonil 1 nmol/l 75...89 protsendini kontsentratsioonil ≥ 30 nmol/l, peegeldades seondumise küllastatust DPP-4 ensüümiga linagliptiini kontsentratsiooni suurenedes. Suurtel kontsentratsioonidel, mille korral DPP-4 on täielikult küllastatud, oli 70...80% linagliptiinist seotud teiste plasmavalkudega kui DPP-4 ja 20...30% ei olnud plasmast seondunud.

Biotransformatsioon

Pärast [¹⁴C] linagliptiini 10 mg suukaudset manustamist eritus uriiniga ligikaudu 5% radioaktiivsusest. Metabolismil on linagliptiini elimineerimisel teisejärguline roll. Tuvastati üks põhimetaboliit, mille suhteline plasmataase oli tasakaalutingimustes 13,3% linagliptiini vastavast näitajast ja mis leiti olevat farmakoloogiliselt inaktiivne ning ei inhibeerinud plasma DPP-4.

Eritumine

Pärast [¹⁴C] linagliptiini suukaudset manustamist tervetele uuritavatele elimineeriti ligikaudu 85% radioaktiivsusest roojaga (80%) või uriiniga (5%) 4 ööpäeva jooksul pärast manustamist. Neerukliirens stabiilses faasis oli ligikaudu 70 ml/min.

Neerupuudulikkus

Tasakaalutingimustes oli linagliptiini plasmataase kerge neerupuudulikkusega patsientidel võrreldav tervete patsientidega. Mõõduka neerupuudulikkuse korral täheldati kontrollrühmaga võrreldes plasmataase ligikaudu 1,7kordset suurenemist. 2. tüüpi suhkurtõvega ja raske neerupuudulikkusega patsientidel suurenes kontsentratsioon ligikaudu 1,4 korda võrreldes 2. tüüpi suhkurtõve ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Linagliptiini AUC tasakaalutingimustes lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on eeldatavalt võrreldav mõõduka kuni raske neerupuudulikkusega patsientidega. Lisaks sellele ei eeldata linagliptiini elimineerimist kliiniliselt olulisel määral hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsiga. Neerupuudulikkusega patsientidel ei soovitata linagliptiini annust kohandada, mistõttu võib linagliptiini kasutamist jätkata eraldi tabletina samas ööpäevases 5 mg annuses, kui Jentaduo kasutamine neerupuudulikkuse ilmnemisel katkestatakse.

Maksapuudulikkus

Kerge, mõõduka ja raske maksapuudulikkusega patsientidel (Childi-Pugh' klassifikatsiooni järgi) olid linagliptiini keskmised AUC ja C_{max} väärtused pärast 5 mg linagliptiini korduvate annuste manustamist sarnased vastavate tervete kontrollisikute väärtustega.

Kehamassi indeks (KMI)

I faasi ja II faasi andmete populatsioonipõhise farmakokineetilise analüüsi alusel ei omanud kehamassi indeks kliiniliselt olulist toimet linagliptiini farmakokineetikale. Turustuseelsed kliinilised uuringud on tehtud patsientidel kehamassi indeksi väärtusega kuni 40 kg/m².

Sugu

I faasi ja II faasi andmete populatsioonipõhise farmakokineetilise analüüsi alusel ei omanud sugu kliiniliselt olulist toimet linagliptiini farmakokineetikale.

Eakad

I faasi ja II faasi andmete populatsioonipõhise farmakokineetilise analüüsi alusel ei omanud vanus kliiniliselt olulist toimet linagliptiini farmakokineetikale. Eakatel uuritavatel (65...80. aastased, vanim patsient oli 78 aastat) olid linagliptiini plasmakontsentratsioonid võrreldavad nooremate uuritavatega. 2. tüüpi suhkurtõvega eakatel patsientidel (vanus ≥ 70 aastat) mõõdeti 24-nädalases III faasi uuringus ka linagliptiini madalaimaid kontsentratsioone. Antud uuringust saadud linagliptiini kontsentratsioonid jäid eelnevalt uuritud 2. tüüpi suhkurtõvega nooremate patsientidega samasse vahemikku.

Lapsed

Laste 2. faasi uuringus uuriti 1 mg ja 5 mg linagliptiini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat 2. tüüpi diabeediga ≥ 10 - kuni < 18 -aastastel lastel ja noorukitel. Täheldatud farmakokineetilised ja

farmakodünaamilised vastused olid samasugused nagu täiskasvanud patsientidel. DPP-4 madalaima kontsentratsiooni inhibeerimisel toimis linagliptiin 5 mg annus paremini kui 1 mg annus (72% vs. 32%, $p = 0,0050$) ning tagas HbA_{1c} arvuliselt suurema vähenemise võrreldes ravielsete näitajatega (-0,63% vs. -0,48%, statistiliselt ebaoluline). Tulenevalt andmekogumi piiratud iseloomust tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Rass

Rass ei omanud olulist toimet linagliptiini plasmakontsentratsioonidele, tuginedes olemasolevate farmakokineetika andmete analüüsile, milles kaasati euroopa, hispaania, aafrika ja aasia rassist patsiente. Lisaks sellele leiti linagliptiini farmakokineetilised omadused olevat sarnased vastavates I faasi uuringutes jaapani, hiina ja euroopa päritolu tervetel uuritavatel ja afroameerika päritolu 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Metformiin

Imendumine

Metformiini suukaudsel manustamisel saavutatakse T_{max} 2,5 tunni jooksul. Tervetel uuritavatel on 500 mg või 850 mg metformiinvesinikkloriidi tableti absoluutne biosaadavus ligikaudu 50...60%. Suukaudse manustamise järel oli roojast eraldatud mitteimendunud osa 20...30%.

Suukaudse manustamise järel on metformiinvesinikkloriidi imendumine küllastuv ja mittetäielik. Arvatakse, et metformiinvesinikkloriidi imendumise farmakokineetika on mittelineaarne.

Metformiinvesinikkloriidi soovitatavate annuste ja manustamisskeemide juures saavutatakse tasakaalukontsentratsioonid 24 kuni 48 tunni jooksul ning need on tavaliselt väiksemad kui 1 µg/ml. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiinvesinikkloriidi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) 5 µg/ml ka maksimaalsetes annustes.

Söök vähendab metformiinvesinikkloriidi imendumise ulatust ja aeglustab seda vähesel määral. Pärast 850 mg annuse manustamist täheldati plasma C_{max} 40% vähenemist, AUC 25% vähenemist ja T_{max} 35 minutilist pikenedust. Nimetatud väärtuste vähenemise kliiniline tähtsus on teadmata.

Jaotumine

Plasmavalkudega seondumine on kaduvväike. Metformiinvesinikkloriid tungib erütrotsüütidesse. Täisvere maksimaalne kontsentratsioon on väiksem kui maksimaalne plasmakontsentratsioon ja see saavutatakse ligikaudu samal ajal. Kõige tõenäolisemalt on erütrotsüüdid sekundaarne jaotusruum. Keskmise jaotusruumala (V_d) on vahemikus 63...276 l.

Biotransformatsioon

Metformiinvesinikkloriid eritatakse muutumatul kujul uriini. Inimestel ei ole leitud metaboliite.

Eritumine

Metformiinvesinikkloriidi neerukliirens on > 400 ml/min, näidates seda, et metformiinvesinikkloriid eritatakse glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Suukaudse manustamise järel on näiline terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi.

Neerufunktsiooni häire korral neerukliirens väheneb proportsionaalselt kreatiniini kliirensiga ja seega pikeneb ka eliminatsiooni poolväärtusaeg, põhjustades metformiinvesinikkloriidi sisalduse tõusu plasmas.

Lapsed

Üksikannuse uuring: pärast 500 mg metformiini ühekordse annuse manustamist on lastel näidatud tervetel täiskasvanutel täheldatud farmakokineetilist profiili.

Mitme annuse uuring: andmed on piiratud ühe uuringuga. Pärast 500 mg korduvat manustamist kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul vähenes lastel maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t}) vastavalt ligikaudu 33% ja 40% võrreldes suhkurtõvega täiskasvanud patsientidega, kellele 14 päeva jooksul manustati korduvalt 500 mg

metformiinvesinikkloriidi kaks korda ööpäevas. Kuna annus tiitritakse individuaalselt vastavalt glükeemilisele kontrollile, on sellel leiul piiratud kliiniline tähtsus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Linagliptiin pluss metformiin

Kuni 13 nädala pikkused üldise toksilisuse uuringud rottidel tehti linagliptiini ja metformiini samaaegsel manustamisel. Ainus linagliptiini ja metformiini vahel täheldatud koostoime oli kehakaalu tõusu vähenemine. Ühtegi täiendava aditiivse toksilisuse juhtu ei täheldatud linagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga AUC tasemetel vastavalt kuni 2 ja 23 korda üle inimeste AUC tasemetete.

Tiinetel rottidel tehtud embrüofetaalse arengu uuring ei näidanud linagliptiini ja metformiini samaaegsele manustamisele omistatud teratogeenseid toimeid AUC tasemel vastavalt kuni 4 ja 30 korda üle AUC taseme inimestel.

Linagliptiin

Inimeste AUC taset rohkem kui 300 korda ületavate linagliptiini korduvate annuste korral on maks, neerud ja mao-sooletrakt hiirtel ja rottidel peamised toksilisuse sihtorganid.

Rottidel täheldati toimeid reproduktiivorganitele, kilpnäärmele ja lümfisüsteemi organitele annustel, mis ületasid inimeste AUC rohkem kui 1500 korda. Koertel täheldati keskmiste annuste juures tugevaid pseudoallergilisi reaktsioone, mis sekundaarselt põhjustasid südame-veresoonkonna muutusi, mida peeti koertespetsiifilisteks. Jaava makaakidel olid maks, neerud, magu, reproduktiivorganid, tüümus, põrn ja lümfisõlmed toksilisuse sihtorganid inimeste AUC enam kui 450 korda ületava annuse juures. Rohkem kui 100 korda inimeste AUC ületaval tasemel oli makaakidel maoärritus peamine leid.

Linagliptiini ja selle põhimetaboliidi puhul ei esinenud genotoksilisust.

Suukaudse manustamisega 2aastastes kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel ei täheldatud rottidel ega emashiirtel kartsinogeensuse tunnuseid. Suurima annuse juures (> 200 korda suurem inimeste AUCst) esinenud oluliselt suuremat pahaloomuliste lümfoomide riski ainult emashiirtel ei peetud inimeste jaoks oluliseks (selgitus: äärmiselt varieeruva foonosinemissageduse tõttu ei olnud tegemist raviga seotud muutusega). Neile uuringutele tuginedes pole kartsinogeenseid toimeid inimestel oodata.

Fertiilsuse, varase embrüonaalse arengu ja teratogeensuse täheldatava kahjuliku toimeteta annus (*no observed adverse effect level*, NOAEL) oli rottidel > 900 korda inimeste AUCst. Ema, embrüofetaalse ja järglaste toksilisuse NOAEL määratleti rottidel tasemel 49 korda inimeste AUCst. Küülikutel ei täheldatud teratogeenseid toimeid > 1000 korda inimeste AUCst kõrgemal tasemel. NOAEL küülikute embrüofetaalse toksilisuse korral oli 78 korda inimeste AUCst kõrgemate tasemetete ja ema toksilisuse korral 2,1 korda inimeste AUCst suurem. Seega peetakse vähetõenäoliseks, et linagliptiin mõjutab reproduktsiooni inimestel terapeutilistel plasmatasemetel.

Metformiin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Arginiin

Kopovidoon

Magneesiumstearaat

Maisitärklis

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Jentaducto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Blisterpakend

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pudel

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- Pakendid, milles 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 või 120 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ja multipakid, mis sisaldavad 120 (2 pakki 60 x 1), 180 (2 pakki 90 x 1), 180 (3 pakendit 60 x 1) ja 200 (2 pakki 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti, mis on alumiiniumfooliumiga kaetud polüvinüülkloriid/polüklorotrifluoroetüleen/polüvinüülkloriidist koosnevas perforeeritud üksikannuselises blisterpakendis.
- Kõrgtihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel plastist keeratava korgi, isolatsioonikihi (alumiiniumpolüestrist fooliumlaminaat) ja ränidioksiidgeelist kuivatusainega. Pakendis 14, 60 ja 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Jentaducto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tableti

EU/1/12/780/001 (10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/002 (14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/003 (28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/004 (30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/005 (56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/006 (60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/007 (84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/008 (90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/009 (98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/010 (100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/011 (120 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/012 (14 õhukese polümeerikattega tabletti, pudel)
EU/1/12/780/013 (60 õhukese polümeerikattega tabletti, pudel)
EU/1/12/780/014 (180 õhukese polümeerikattega tabletti, pudel)
EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/035 (180 (3 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuli 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentadueto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
120 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKK – VAHEPAKEND ILMA *BLUE BOX*ITA – 2,5 MG/850 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki komponent, mitte eraldi müümiseks
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki komponent, mitte eraldi müümiseks
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki komponent, mitte eraldi müümiseks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/035 (180 (3 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKI VÄLISSILT – KEERATUD LÄBIPAISTVASSE FOOLIUMISSE – KOOS *BLUE BOX*IGA - 2,5 MG/850 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk sisaldab 2 pakki, igas pakis 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipakk sisaldab 2 pakki, igas pakis 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipakk sisaldab 2 pakki, igas pakis 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend sisaldab 3 pakendit, igas pakendis 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/035 (180 (3 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTERPAKENDI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
56 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
84 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
98 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
120 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKK – VAHEPAKEND ILMA *BLUE BOX*ITA – 2,5 MG/1000 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki komponent, mitte eraldi müümiseks
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki komponent, mitte eraldi müümiseks
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipaki komponent, mitte eraldi müümiseks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/036 (180 (3 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MULTIPAKI VÄLISSILT – KEERATUD LÄBIPAISTVASSE FOOLIUMISSE – KOOS BLUE BOX'IGA - 2,5 MG/1000 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Multipakk sisaldab 2 pakki, igas pakis 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipakk sisaldab 2 pakki, igas pakis 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
Multipakk sisaldab 2 pakki, igas pakis 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
Mitmikpakend sisaldab 3 pakendit, igas pakendis 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/12/780/036 (180 (3 x 60 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP JA MÄRGISTUS – HDPE PUDEL (17 JA 18 KEHTIVAD AINULT KARBILE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/780/012 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/12/780/013 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/12/780/014 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP JA MÄRGISTUS – HDPE PUDEL (17 JA 18 KEHTIVAD AINULT KARBILE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti
60 õhukese polümeerikattega tabletti
180 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEKATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/780/026 14 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/12/780/027 60 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/12/780/028 180 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võõtkood

Lisatud on 2D-võõtkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Jentadueto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tabletid Jentadueto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid Linagliptiin/metformiinvesinikkloriid

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jentadueto ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jentadueto võtmist
3. Kuidas Jentaduetot võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jentaduetot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Jentadueto ja milleks seda kasutatakse

Teie tableti nimi on Jentadueto. See sisaldab kahte toimeainet, linagliptiini ja metformiini.

- Linagliptiin kuulub ravimiklassi, mida nimetatakse DPP-4 inhibiitoriteks (dipeptidüülpeptidaas-4 inhibiitorid).
- Metformiin kuulub biguaanide ravimiklassi.

Kuidas Jentadueto toimib

Need kaks toimeainet toimivad koos veresuhkru sisalduse ohjamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel on selline suhkurtõve vorm, mida nimetatakse 2. tüüpi suhkurtõveks. See ravim aitab koos dieedi ja füüsilise koormusega parandada söögijärgset insuliinisaldust ning -toimet ja vähendab teie organismis sünteesitava suhkru hulka.

Seda ravimit võib kasutada üksi või koos suhkurtõve teatud teiste ravimitega, näiteks sulfonüüluurea preparaatide, empaglifloosiini või insuliiniga.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on seisund, mille korral teie organism ei tooda küllaldaselt insuliini ja mille korral teie organismis toodetud insuliin ei toimi nii hästi nagu peaks. Ka teie organism võib sünteesida liiga palju suhkrut. Kui nii juhtub, hakkab suhkur (glükoos) verre kuhjuma. See võib põhjustada raskeid meditsiinilisi probleeme, näiteks südamehaigusi, neeruhaigusi, nägemiskaotust ja amputatsioone.

2. Mida on vaja teada enne Jentadueto võtmist

Ärge võtke Jentaduetot

- kui olete linagliptiini või metformiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teie neerufunktsioon on oluliselt langenud.
- kui teil on ravile allumatu diabeet koos näiteks raskekujulise hüperglükeemia (kõrge suhkrusisaldus veres), iiveldamise, oksendamise, kõhulahtisuse, kiire kaalulanguse, laktatsidoosi (vt lõik allpool „Laktatsidoosi risk“) või ketoatsidoosiga. Ketoatsidoosi puhul koguneb verre palju „ketoehasid“ ning see võib esile kutsuda diabeetilise kooma eelse seisundi. Sümptomite

hulka kuuluvad kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebatavaline puuviljalõhnaline hingeõhk.

- kui teil on anamneesis diabeetilise kooma eelne seisund.
- kui teil on raske infektsioon, nt infektsioon, mis kahjustab teie kopse, bronhiaalsüsteemi või neere. Rasked infektsioonid võivad põhjustada probleeme neerudega, mistõttu teid võib ohustada laktatsidoosi tekkerisk (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- kui teie organism on kaotanud palju vett (dehüdratsioon), näiteks pikaajalise või raske kõhulahtisuse tõttu või kui te olete oksendanud mitu korda järjest. Dehüdratsioon võib põhjustada neeruhaigust, mistõttu teid võib ohustada metformiinist tingitud laktatsidoosi tekkerisk (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- kui teil ravitakse ägedat südamepuudulikkust või kui teil on hiljuti olnud südamelihaseinfarkt või rasked vereringeprobleemid (näiteks šokk) või kui teil on hingamisraskused. See võib põhjustada kudede hapnikuvaegust, mistõttu teid võib ohustada laktatsidoosi tekkerisk (vt „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- kui teil on probleeme maksaga.
- kui tarbite liigselt alkoholi, kas iga päev või ainult aegajalt (vt lõik „Jentadueto ja alkohol“).

Ärge võtke Jentaduetot, kui mõni ülaltoodud väidetest kehtib ka teie kohta. Kui te ei ole milleski kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Jentadueto võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega

- kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie organism ei tooda üldse insuliini). Jentaduetot ei tohi kasutada selle seisundi raviks.
- kui kasutate insuliini või sulfonüüluurea preparaadina tuntud suhkurtõvevastast ravimit, võib teie arst soovida Jentaduetoga koos kasutamisel vähendada sulfonüüluurea preparaadi või insuliini annust, et vältida madalat veresuhkru väärtust (hüpoglükeemiat).
- kui teil on või on varem olnud kõhunäärmehaigus.

Pidage nõu oma arstiga kui teil on ägeda kõhunäärmepeõletiku sümptomid, nagu püsiv, tugev kõhuvalu.

Kui teil tekivad nahale villid, võib see olla põieendpempfigoidiks nimetatava haiguse tunnus. Arst võib paluda teil lõpetada Jentadueto võtmine.

Kui te ei ole kindel, kas mõni ülaltoodud väide kehtib ka teie suhtes, rääkige enne Jentadueto võtmist oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Suhkurtõve sagedaseks tüsistuseks on diabeetilised nahaprobleemid. Teil soovitatakse jälgida arsti või meditsiiniõe poolt teile antavaid naha- ja jalahooldussoovitusi.

Laktatsidoosi risk

Jentadueto koostisesse kuuluva metformiini tõttu võib ravim põhjustada väga harva esinevat, kuid väga rasket tüsistust nimega laktatsidoos, seda eelkõige juhul, kui teie neerud ei tööta korralikult.

Laktatsidoosi tekkeriski suurendavad ka ravile allumatu diabeet, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarvitamine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mis tahes haigusseisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustus vähenenud (nt äge raskekujuline südamehaigus). Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, rääkige oma arstiga lisateabe saamiseks.

Katkestage Jentadueto võtmine lühiajaliselt, kui teil on seisund, mis võib põhjustada dehüdratsiooni (märkimisväärne kehavedelike kadu) nagu tugev oksendamine, kõhulahtisus, palavik, kuuma käes viibimine või kui te tarbite normaalsest vähem vedelikku. Lisateabe saamiseks rääkige oma arstiga.

Katkestage Jentadueto võtmine ja võtke ühendust oma arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga, kui teil tekivad mõned laktatsidoosi sümptomid, kuna see võib viia kooma tekkeni.

Laktatsidoosi sümptomid on:

- oksendamine
- kõhuvalu
- lihaskrambid
- üldine halb enesetunne koos tugeva väsimusega
- hingamisraskused
- kehatemperatuuri ja südamerütmi langus

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

Kui teil seisab ees suurem operatsioon, peate te lõpetama Jentadueto võtmise operatsiooni ajaks ja mõneks ajaks pärast protseduuri. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja millal tohite uuesti alustada ravi Jentaduetoga.

Jentadueto ravi ajal kontrollib arst teie neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas või sagedamini, kui te olete eakas ja/või teie neerufunktsioon halveneb.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel.

Muud ravimid ja Jentadueto

Kui teile on vaja süstida kontrastainet, mis sisaldab joodi, nt röntgenuuringu või skaneerimise ajal, peate te lõpetama Jentadueto võtmise enne süstimist või selle ajaks. Teie arst otsustab, millal te peate lõpetama ja tohite uuesti alustada ravi Jentaduetoga.

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Teile võib olla vajalik teostada sagedamini veresuhkru sisalduse ja neerufunktsiooni analüüse või kohandada Jentadueto annust. Eriti oluline on arstile rääkida, kui te kasutate alljärgnevat ravimeid, kaasa arvatud ravimid, mis sisaldavad mõnda järgmist toimeainet:

- uriini eritumist suurendavad ravimid (diureetikumid);
- valu ja põletiku ravimid (MSPVA-d ja COX-2 inhibiitorid nagu ibuprofeen ja tselekoksiib);
- teatud kõrge vererõhu ravimid (AKE-inhibiitorid ja angiotensiin II retseptori antagonistid);
- ravimid, mis võivad muuta metformiini sisaldust teie veres, seda eriti juhul, kui teie neerufunktsioon on langenud (nt verapamiil, rifampitsiin, tsimetidiin, dolutegraviir, ranolasiin, trimetoprim, vandetaniib, isavukonasool, krisotiniib, olapariib);
- karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoiin. Neid võidakse kasutada krampihooegade või kroonilise valu raviks;
- rifampitsiin. Seda antibiootikumi kasutatakse infektsioonide, näiteks tuberkuloosi raviks;
- ravimid, mida kasutatakse põletikuga kulgevate haiguste, näiteks astma ja artriidi raviks (kortikosteroidid);
- bronhodilataatorid (β -sümpatomimeetikumid) bronhiaalastma raviks;
- alkoholi sisaldavad ravimid.

Jentadueto koos alkoholiga

Vältige liigset alkoholi tarbimist Jentadueto võtmise ajal, kuna see võib suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Ärge kasutage Jentaduetot, kui olete rase. Ei ole teada, kas Jentadueto on sündimata lapsele kahjulik.

Metformiini eritatakse inimese rinnapiima väikeses koguses. Ei ole teada, kas linagliptiin läheb inimese rinnapiima. Rääkige oma arstiga kui te soovite imetada selle ravimi kasutamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Jentadueto ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Jentadueto kasutamine kombinatsioonis sulfonüüluurea rühma ravimitega ja/või insuliiniga võib põhjustada liiga madalat veresuhkrisaldust (hüpoglükeemiat), mis võib mõjutada teie võimet juhtida autot ja kasutada masinaid või töötada ilma kindla jalgealuseta.

3. Kuidas Jentaduetot võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju võtta

Jentadueto võetav annus muutub vastavalt teie seisundile ning hetkel võetavate metformiini ja/või linagliptiini ja metformiini üksikute tablettide annustele. Teie arst ütleb teile võetava ravimi täpse annuse.

Kuidas seda ravimit võtta

- arsti poolt määratud annuses üks tablett kaks korda ööpäevas suu kaudu;
- maoärrituse tekkevõimaluse vähendamiseks tuleb ravim võtta koos söögiga.

Ärge ületage soovitatud maksimaalset linagliptiini (5 mg) ja metformiinvesinikkloriidi (2000 mg) ööpäevast annust.

Jätkake Jentadueto võtmist seni, kuni arst seda teile määrab, et pidevalt aidata ohjata veresuhkrut. Teie arst võib seda ravimit määrata koos mõne teise suukaudse suhkurtõvevastase ravimi või insuliiniga. Tervise seisukohalt parimate tulemuste saamiseks pidage meeles kasutada kõiki ravimeid vastavalt arsti juhistele.

Jentadueto ravi ajal tuleb jätkata dieedi pidamist ja hoolikalt jälgida, et süsivesikute tarbimine on päeva jooksul võrdselt jaotatud. Kui olete ülekaaluline, siis jätkake juhistikohast piiratud energiasaldusega dieeti. On vähetõenäoline, et see ravim üksi põhjustab ebanormaalselt madalat veresuhkrisaldust (hüpoglükeemiat). Jentadueto kasutamisel koos sulfonüüluurea preparaadi või insuliiniga võib tekkida madal veresuhkrisaldus ja teie arst võib vähendada sulfonüüluurea preparaadi või insuliini annust.

Kui te võtate Jentaduetot rohkem kui ette nähtud

Kui te võtate Jentadueto tablette rohkem kui ette nähtud, võib teil tekkida laktatsidoos. Laktatsidoosi sümptomid on mittespetsiifilised, nt iiveldus või äärmiselt halb enesetunne, oksendamine, kõhuvalu koos lihaskrampidega, üldine halb enesetunne koos äärmise väsimusega ning hingamisraskused. Edasised sümptomid on kehatemperatuuri langus ja pulsi aeglustumine. **Kui teiega nii juhtub, võite kohe vajada haiglaravi, sest laktatsidoos võib põhjustada koomat. Katkestage kohe selle ravimi võtmine ja pöörduge viivitamatult arsti poole või lähimasse haiglasse (vt lõik 2). Võtke ravimipakk kaasa.**

Kui te unustate Jentaduetot võtta

Kui olete unustanud annuse sisse võtta, siis võtke see niipea, kui see teile meenub. Kui juba on kätte jõudmas järgmise annuse võtmise aeg, siis jätke vahelejäädud annus võtmata. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Ärge kunagi võtke kahte annust üheaegselt (hommikul ega õhtul).

Kui te lõpetate Jentadueto võtmise

Jätkake Jentadueto kasutamist seni, kuni arst palub ravi katkestada. Ravimi kasutamine aitab hoida teie veresuhkrut kontrolli all.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Mõnede sümptomite korral on vajalik kohene meditsiiniabi

Katkestage Jentadueto kasutamine ja pöörduge kohe arsti poole, kui märkate mõnda madala veresuhkru (hüpoglükeemia) sümptomit: värisemine, higistamine, ärevus, nägemise hägustumine, huulte pakitsust, kahvatus, meeleolu muutus või segasus. Hüpoglükeemia (esinemissagedus: väga sage (võib esineda rohkem kui 1-l inimesel 10-st)) on Jentadueto pluss sulfonüüluurea preparaadi ja Jentadueto pluss insuliini teadaolev kõrvaltoime.

Jentadueto võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1-l kasutajal 10000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik "Hoiatused ja ettevaatusabinõud"). Kui see juhtub, peate te lõpetama **Jentadueto võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonnaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

Mõnel patsiendil on esinenud kõhunäärme põletikku (pankreatiit; esinemissagedus harv, võib esineda kuni 1 kasutajal 1000-st).

KATKESTAGE Jentadueto võtmine ja võtke kohe ühendust arstiga, kui märkate mistahes alljärgnevat raskeid kõrvaltoimeid:

- Tugev ja püsiv kõhuvalu (mao piirkonnas), mis võib kiirguda selga, kuid ka iiveldus ja oksendamine, sest need võivad olla kõhunäärme põletiku (pankreatiidi) tunnused.

Jentadueto muud kõrvaltoimed on:

Mõnel patsiendil on esinenud allergilisi reaktsioone (esinemissagedus harv), mis võivad olla raskekujulised, sealhulgas vilistav hingamine ja õhupuudus (bronhide hüperreaktiivsus; esinemissagedus aeg-ajalt (võib esineda kuni 1-l inimesel 100-st)). Mõnel patsiendil on esinenud löövet (esinemissagedus aeg-ajalt), nõgestõbe (urtikaariat; esinemissagedus harv) ning näo, huulte, keele ja kõri piirkonna turset, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust (angioödeemi; esinemissagedus harv). Kui teil esineb mistahes eelmainitud haigusnähe, siis katkestage Jentadueto kasutamine ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Teie arst võib määrata teile ravimi allergilise reaktsiooni raviks ja teise ravimi suhkurtõve jaoks.

Mõnel patsiendil on Jentadueto kasutamisel esinenud alljärgnevat kõrvaltoimeid:

- sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): kõhulahtisus, vere ensüümide aktiivsuse suurenemine (lipaasi aktiivsuse suurenemine), iiveldus;
- aeg-ajalt: põletik ninas või neelus (nasofarüngiit), kõha, isutus (söögiisu vähenemine), oksendamine, ensüümi tõus veres (amülaaside aktiivsuse suurenemine), kihelus;
- harv: villide teke nahal (põieendpempfigoid).

Mõnedel Jentadueto't koos insuliiniga kasutavatel patsientidel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

- aeg-ajalt: maksafunktsiooni häired, kõhukinnisus

Ainult metformiini kasutamisel võivad esineda alljärgnevat kõrvaltoimeid, mida ei kirjeldatud Jentadueto kõrvaltoimetena:

- väga sage: kõhuvalu;
- sage (võib esineda kuni 1 kasutajal 10-st): metallimaitse suus (maitsemeele häired);
- väga harv (võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st): vitamiin B12 sisalduse vähenemine, hepatiit (probleem maksaga), nahaärritused nagu näiteks nahapunetus (erüteem).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jentaduetot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blisterpakendile, pudelile ja karbile pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Blisterpakend: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pudel: Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui pakend on kahjustatud või kui esinevad rikkumistunnused.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jentadueto sisaldab

- Toimeained on linagliptiin ja metformiinvesinikkloriid.
- Üks Jentadueto 2,5 mg/850 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 850 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Üks Jentadueto 2,5 mg/1000 mg õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 2,5 mg linagliptiini ja 1000 mg metformiinvesinikkloriidi.
- Teised koostisosad on:
 - tableti sisu: arginiin, kopovidoon, magneesiumstearaat, maisitärklis, kolloidne veevaba ränidioksiid;
 - õhuke polümeerikate: hüpromelloos, titaandioksiid (E171), talk, propüleenglükool. Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletid sisaldavad ka punast raudoksiidi (E172) ja kollast raudoksiidi (E172). Jentadueto 2,5 mg/1000 mg tabletid sisaldavad ka punast raudoksiidi (E172).

Kuidas Jentadueto välja näeb ja pakendi sisu

Jentadueto 2,5 mg/850 mg on ovaalsed kaksikkumerad heleoranžid õhukese polümeerikattega tabletid. Nende ühel küljel on pimetrukis „D2/850“ ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo.

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg on ovaalsed kaksikkumerad heleroosad õhukese polümeerikattega tabletid. Nende ühel küljel on pimetrukis „D2/1000“ ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo.

Jentadueto on saadaval perforeeritud üksikannuselistes blisterpakendites, milles 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 või 120 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti ja multipakkides, mis sisaldavad 120 x 1 (2 pakki 60 x 1), 180 x 1 (2 pakki 90 x 1), 180 x 1 (3 pakendit 60 x 1) ja 200 x 1 (2 pakki 100 x 1) õhukese polümeerikattega tabletti.

Jentadueto on saadaval ka plastist keeratava korgi ja ränidioksiidgeelist kuivatusainega plastpudelites. Pudelid sisaldavad 14, 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

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 (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.