

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

En tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Oval, bikonvex, ljusorange, filmdragerad tablett 19,2 mm x 9,4 mm, präglad med "D2/850" på ena sidan och företagets logo på den andra.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Oval, bikonvex, ljusrosa, filmdragerad tablett 21,1 mm x 9,7 mm, präglad med "D2/1000" på ena sidan och företagets logo på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Jentadueto är avsett för vuxna med diabetes mellitus typ 2, som ett komplement till kost och motion för att förbättra glykemisk kontroll:

- hos patienter som är otillräckligt kontrollerade vid maximal tolererbar dos av enbart metformin
- i kombination med andra läkemedel för behandling av diabetes, inklusive insulin, hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och dessa läkemedel
- hos patienter som redan behandlas med kombinationen av linagliptin och metformin som separata tabletter.

(se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1 för tillgängliga data om olika kombinationer).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna med normal njurfunktion (GFR \geq 90 ml/min)

Dosen av antihyperglykemisk behandling med Jentadueto bör anpassas individuellt utifrån patientens nuvarande behandling, effekt och tolerabilitet och utan att överstiga den högsta rekommenderade dagliga dosen 5 mg linagliptin plus 2 000 mg metforminhydroklorid.

Patienter med otillräcklig kontroll trots maximal tolererbar dos av metformin i monoterapi

För patienter som inte uppnår adekvat kontroll med enbart metformin ska den vanliga begynneldosen av Jentadueto motsvara linagliptin doserat som 2,5 mg två gånger dagligen (5 mg dagligen) plus den dos av metformin som redan tas.

Patienter som byter från samtidig behandling med linagliptin och metformin

För patienter som byter från samtidig behandling med linagliptin och metformin bör Jentadueto inledas med samma dos linagliptin och metformin som redan tas.

Patienter med otillräcklig kontroll med kombinationsterapi med maximal tolererbar dos av metformin och en sulfonureid

Dosen av Jentadueto bör motsvara linagliptin doserat som 2,5 mg två gånger dagligen (5 mg dagligen) och en dos av metformin jämförbar med den dos som redan tas. När linagliptin plus metforminhydroklorid används i kombination med en sulfonureid kan en lägre dos av sulfonureid krävas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

Patienter med otillräcklig kontroll med kombinationsterapi med insulin och maximal tolererbar dos av metformin

Dosen av Jentadueto bör motsvara linagliptin doserat som 2,5 mg två gånger dagligen (5 mg dagligen) och en dos av metformin jämförbar med den dos som redan tas. När linagliptin plus metforminhydroklorid används i kombination med insulin kan en lägre dos av insulin krävas för att minska risken för hypoglykemi (se avsnitt 4.4).

För de olika metformindoserna är Jentadueto tillgängligt i styrkorna 2,5 mg linagliptin plus 850 mg metforminhydroklorid och 2,5 mg linagliptin plus 1 000 mg metforminhydroklorid.

Särskilda populationer

Äldre

Eftersom metformin utsöndras via njurarna bör Jentadueto användas med försiktighet vid stigande ålder. Regelbundna kontroller av njurfunktionen är nödvändiga för att förhindra metforminassocierad laktatacidos, särskilt hos äldre (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

GFR bör bedömas innan behandling med metformininnehållande läkemedel inleds och minst en gång årligen därefter. Hos patienter med ökad risk för ytterligare försämring av njurfunktionen och hos äldre ska njurfunktionen bedömas oftare, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Faktorer som kan öka risken för laktatacidos (se avsnitt 4.4) ska bedömas innan behandlingsstart med metformin hos patienter med GFR < 60 ml/min.

Om ingen lämplig styrka av Jentadueto finns tillgänglig ska enskilda monokomponenter användas i stället för den fasta doskombinationen.

Tabell 1: Dosering för patienter med nedsatt njurfunktion

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60–89	Den maximala dygnsdosen är 3000 mg. Dossänkning kan övervägas i förhållande till avtagande njurfunktion.	Ingen dosjustering
45–59	Den maximala dygnsdosen är 2000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Ingen dosjustering
30–44	Den maximala dygnsdosen är 1000 mg. Startdosen är högst halva den maximala dosen.	Ingen dosjustering
< 30	Metformin är kontraindicerat.	Ingen dosjustering

Nedsatt leverfunktion

Jentaducto rekommenderas inte till patienter med nedsatt leverfunktion på grund av den aktiva substansen metformin (se avsnitt 4.3 och 5.2). Klinisk erfarenhet av Jentaducto hos patienter med nedsatt leverfunktion saknas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Jentaducto för barn och ungdomar mellan 0 och 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Jentaducto ska tas två gånger dagligen tillsammans med måltid för att minska de gastrointestinala biverkningar som förknippas med metformin. Samtliga patienter bör fortsätta sina dieter med en lämplig fördelning av kolhydratintag under dagen. Överviktiga patienter bör fortsätta med energibegränsad kost

Om en dos missats, bör den tas så snart som patienten kommer ihåg. En dubbel dos bör dock inte tas vid samma tidpunkt. I så fall bör den missade dosen hoppas över.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Alla typer av akut metabolisk acidosis (såsom laktatacidos, diabetisk ketoacidosis).
- Diabetisk prekoma.
- Svårt nedsatt njurfunktion (GFR < 30 ml/min).
- Akuta tillstånd som kan påverka njurfunktionen såsom: dehydrering, allvarlig infektion, chock.
- Sjukdom som kan orsaka vävnadshypoxi (särskilt akut sjukdom eller förvärring av kronisk sjukdom) såsom: inkompenenserad hjärtsvikt, andningsinsufficiens, nyligen genomgången hjärtinfarkt, chock.
- Nedsatt leverfunktion, akut alkoholförgiftning, alkoholism (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Jentaducto ska inte användas till patienter med diabetes typ 1.

Hypoglykemi

När linagliptin adderats till en sulfonureid med samtidig behandling av metformin ökade incidensen av hypoglykemi jämfört med placebo.

Sulfonureider och insulin är kända för att orsaka hypoglykemi. Därför rekommenderas försiktighet vid användning av Jentadueto i kombination med en sulfonureid och/eller insulin. En dosreduktion av sulfonureiden eller insulinet kan övervägas (se avsnitt 4.2).

Hypoglykemi har inte identifierats som biverkan av linagliptin, metformin eller linagliptin plus metformin. I kliniska studier var incidensen av hypoglykemi jämförelsevis låg hos patienter som tog linagliptin i kombination med metformin eller enbart metformin.

Laktatacidos

Laktatacidos, en mycket sällsynt men allvarlig metabolisk komplikation, uppträder ofta vid akut försämring av njurfunktionen, hjärt-lungsjukdom eller sepsis. Metformin ackumuleras vid akut försämring av njurfunktionen, vilket ökar risken för laktatacidos.

Vid dehydrering (kraftig diarré eller kräkning, feber eller minskat vätskeintag) ska metforminbehandlingen tillfälligt avbrytas och kontakt med sjukvården rekommenderas.

Läkemedel som kan ge akut nedsättning av njurfunktionen (t.ex. blodtryckssänkande läkemedel, diuretika och NSAID) ska sättas in med försiktighet hos patienter som behandlas med metformin. Andra riskfaktorer för laktatacidos är högt alkoholintag, nedsatt leverfunktion, diabetes som inte är under kontroll, ketos, långvarig fasta och alla tillstånd som är förknippade med hypoxi, liksom samtidig användning av läkemedel som kan orsaka laktatacidos (se avsnitt 4.3 och 4.5).

Patienter och/eller vårdgivare ska informeras om risken för laktatacidos. Laktatacidos kännetecknas av acidotisk dyspné, buksmärta, muskelkramper, asteni och hypotermi följt av koma. Vid misstänkta symtom ska patienten sluta ta metformin och omedelbart söka vård. Diagnostiska laboratoriefynd är sänkt pH i blodet ($< 7,35$), förhöjd laktathalt i plasma (> 5 mmol/l), ett ökat anjongap och en ökad laktat-pyruvatkvot.

Administrering av joderade kontrastmedel

Intravaskulär administrering av joderade kontrastmedel kan orsaka kontrastinducerad nefropati som leder till ackumulering av metformin och ökad risk för laktatacidos. Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bildiagnostiken och inte återinsätts förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.5.

Njurfunktion

GFR ska bedömas innan behandling inleds och regelbundet därefter, se avsnitt 4.2. Metformin är kontraindicerat för patienter med GFR < 30 ml/min och ska avbrytas tillfälligt vid tillstånd som förändrar njurfunktionen, se avsnitt 4.3.

Hjärtfunktion

Patienter med hjärtsvikt löper större risk för hypoxi och njursvikt. Hos patienter med stabil kronisk hjärtsvikt kan Jentadueto användas med regelbunden övervakning av hjärt- och njurfunktion. För patienter med akut och instabil hjärtsvikt är Jentadueto kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Kirurgiska ingrepp

Metformin måste sättas ut vid kirurgiska ingrepp under narkos, spinalanestesi eller epiduralanestesi. Behandlingen får inte återinsättas förrän minst 48 timmar efter ett kirurgiskt ingrepp eller efter återupptagen oral nutrition, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil.

Äldre

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som är 80 år och äldre (se avsnitt 4.2).

Förändring av klinisk status hos patienter med tidigare kontrollerad diabetes typ 2

Eftersom Jentaduetto innehåller metformin, bör en patient med tidigare välkontrollerad diabetes typ 2 behandlad med Jentaduetto som utvecklar avvikande laboratorievärden eller klinisk sjukdom (speciellt vag eller dåligt definierad sjukdom) utredas omedelbart för tecken på ketoacidosis eller laktatacidosis. Utvärderingen bör innefatta serumelektrolyter och ketoner, blodglukos och, om indicerat, blod-pH, laktat, pyruvat och metforminnivåer. Om acidosis i någon form uppstår ska Jentaduetto omedelbart avbrytas och andra lämpliga åtgärder vidtas.

Akut pankreatit

Användning av Jentaduetto har förknippats med en risk för utveckling av akut pankreatit. Akut pankreatit har observerats hos patienter som tar linagliptin. I en kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie (CARMELINA) med en medianobservationstid på 2,2 år rapporterades bekräftad akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo. Patienter bör informeras om karaktäristiska symtom på akut pankreatit. Om pankreatit misstänks bör Jentaduetto sättas ut; om akut pankreatit bekräftas, får Jentaduetto inte sättas in på nytt. Försiktighet måste iaktas för patienter med anamnes på pankreatit.

Bullös pemfigoid

Bullös pemfigoid har observerats hos patienter som tar linagliptin. I studien CARMELINA rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin men inte hos någon patient behandlad med placebo. Vid misstanke om bullös pemfigoid bör behandlingen med Jentaduetto avbrytas.

Vitamin B12

Metformin kan sänka nivåerna av vitamin B12. Risken för låga nivåer av vitamin B12 ökar med ökande metformindos, behandlingstid och/eller hos patienter med riskfaktorer som man vet kan orsaka brist på vitamin B12. Vid misstanke om brist på vitamin B12 (t.ex. anemi eller neuropati), ska serumnivåerna av vitamin B12 kontrolleras. Regelbundna kontroller av vitamin B12 kan vara nödvändiga hos patienter med riskfaktorer för brist på vitamin B12. Behandlingen med metformin ska pågå så länge som den tolereras och inte är kontraindicerad, och lämplig korrigerande behandling för brist på vitamin B12 ska ges i enlighet med gällande kliniska riktlinjer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts, men sådana studier har gjorts med de enskilda aktiva substanserna, dvs. linagliptin och metformin. Samtidig administrering av upprepade doser av linagliptin och metformin ändrade inte väsentligt farmakokinetiken för vare sig linagliptin eller metformin hos friska frivilliga och patienter.

Linagliptin

In vitro utvärdering av interaktioner

Linagliptin är en svag, kompetitiv hämmare och baserat på mekanismen en svag till måttlig hämmare av CYP isoenzym CYP3A4, men hämmar inte andra CYP isoenzymer. Linagliptin är inte en inducerare av CYP isoenzymer.

Linagliptin är ett P-glykoproteinsubstrat och hämmar P-glykoprotein medierad transport av digoxin med låg potens. Baserat på detta och interaktionsstudier *in vivo* anses det osannolikt att linagliptin skulle interagera med andra P-gp-substrat.

In vivo utvärdering av interaktioner

Effekt av andra läkemedel på linagliptin

Kliniska data som beskrivs nedan tyder på att risken för kliniskt betydelsefulla interaktioner vid samtidig administrering av andra läkemedel är låg.

Metformin:

Samtidig tillförel av upprepade doser metforminhydroklorid 850 mg tre gånger dagligen tillsammans med linagliptin 10 mg en gång dagligen hade ingen klinisk relevant påverkan på linagliptins farmakokinetik hos friska försökspersoner.

Sulfonureider:

Steady-statefarmakokinetiken av linagliptin 5 mg ändrades inte vid samtidig tillförel av en engångsdos på 1,75 mg glibenklamid (glyburid).

Ritonavir:

Samtidig tillförel av en oral engångsdos linagliptin 5 mg och upprepade orala doser av 200 mg ritonavir, en potent hämmare av P-glykoprotein och CYP3A4, ledde till att AUC och C_{max} för linagliptin ungefär fördubblades respektive tredubblades. Koncentrationen av obundet linagliptin, vilken vanligtvis är mindre än 1 % av den terapeutiska dosen för linagliptin, ökade 4-5 gånger efter samtidig administrering av ritonavir. Simulering av plasmakoncentrationen steady-state av linagliptin med och utan ritonavir indikerade att den ökade exponeringen inte har samband med en ökad ackumulering. Dessa förändringar i linagliptins farmakokinetik ansågs inte vara kliniskt relevanta. Därför förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner med andra P-glykoproteiner/CYP3A4 hämmare.

Rifampicin:

Upprepad samtidig tillförel av linagliptin 5 mg och rifampicin, en potent inducerare av P-glykoprotein och CYP3A4, ledde till 39,6 % respektive 43,8 % minskad AUC och C_{max} för linagliptin vid steady-state och ca 30 % minskad hämning av DPP-4 vid dalkoncentrationen. Detta innebär att full effekt av linagliptin i kombination med starka P-gp-inducerare kanske inte uppnås, framförallt vid långtidsanvändning. Samtidig administrering med andra potenta inducerare av P-glykoprotein och CYP3A4, såsom karbamazepin, fenobarbital och fenytoin har inte studerats.

Effekt av linagliptin på andra läkemedel

I kliniska studier, som beskrivs nedan, hade linagliptin ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av metformin, glyburid, simvastatin, warfarin, digoxin eller orala antikonceptionsmedel, vilket *in vivo* visar på låg benägenhet för interaktioner med substrat för CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein och organisk katjontransportör (OCT).

Metformin:

Samtidig tillförel av upprepade doser med linagliptin 10 mg en gång dagligen tillsammans med metforminhydroklorid 850 mg, ett OCT-substrat, hade ingen relevant effekt på farmakokinetiken av metformin hos friska försökspersoner. Linagliptin hämmar således inte OCT-medierad transport.

Sulfonureider:

Samtidig administrering av upprepade orala doser linagliptin 5 mg och en oral engångsdos av 1,75 mg glibenklamid (glyburid) ledde till en kliniskt icke-relevant reduktion med 14 % av både AUC och C_{max} för glibenklamid. Eftersom glibenklamid i första hand metaboliseras av CYP2C9, stöder även dessa data slutsatsen att linagliptin inte är en hämmare av CYP2C9. Kliniskt meningsfulla interaktioner förväntas inte heller med övriga sulfonureider (t ex glipizid, tolbutamid och glimepirid) vilka, liksom glibenklamid, i första hand elimineras av CYP2C9.

Digoxin:

Samtidig tillförel av upprepade doser en gång dagligen av linagliptin 5 mg och upprepade doser digoxin 0,25 mg hade ingen effekt på farmakokinetiken av digoxin hos friska försökspersoner. Därför är linagliptin inte en hämmare av P-glykoproteinmedierad transport *in vivo*.

Warfarin:

Upprepade dagliga doser linagliptin 5 mg påverkade inte farmakokinetiken för S(-) eller R(+) warfarin, ett CYP2C9 substrat, administrerat i engångsdos.

Simvastatin:

Upprepade dagliga doser av linagliptin till friska försökspersoner hade obetydlig effekt på farmakokinetiken vid steady-state av simvastatin, ett känsligt CYP3A4 substrat. Efter administrering av en supratherapeutisk dos på 10 mg linagliptin tillsammans med 40 mg simvastatin dagligen under 6 dagar ökade plasma AUC för simvastatin med 34 % och plasma C_{\max} ökade med 10 %.

Orala antikonceptionsmedel:

Samtidig administrering av linagliptin 5 mg påverkade inte farmakokinetiken vid steady-state för levonorgestrel eller etinylestradiol.

Metformin

Kombinationer som kräver försiktighet

Glukokortikoider (systemisk och lokal behandling), beta-2-agonister och diuretika har inneboende hyperglykemisk aktivitet. Patienten bör informeras och blodglukosvärdet bör kontrolleras oftare, särskilt i början av behandling med sådana läkemedel. Om nödvändigt bör dosen av det antihyperglykemiska läkemedlet justeras vid behandling med andra läkemedel och vid utsättandet.

Vissa läkemedel kan påverka njurfunktionen, vilket kan öka risken för laktatacidos, t.ex. NSAID, inklusive selektiva cyklooxygenas II-hämmare (COX II-hämmare), ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister och diuretika, framförallt loopdiuretika. När sådana läkemedel sätts in eller används i kombination med metformin krävs noggrann övervakning av njurfunktionen.

Organiska katjontransportörer (OCT)

Metformin är ett substrat för både OCT1- och OCT2-transportören. Samtidig administrering av metformin med

- hämmare av OCT1 (t.ex. verapamil) kan minska effekten av metformin
- inducerare av OCT1 (t.ex. rifampicin) kan öka den gastrointestinala absorptionen och effekten av metformin
- hämmare av OCT2 (t.ex. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan minska den renala utsöndringen av metformin och därmed leda till en ökad plasmakoncentration av metformin
- hämmare av både OCT1 och OCT2 (t.ex. krizotinib, olaparib) kan förändra effekten och den renala utsöndringen av metformin.

Försiktighet rekommenderas därför, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, när dessa läkemedel administreras samtidigt med metformin eftersom plasmakoncentrationen av metformin kan öka. Vid behov kan dosjustering av metformin övervägas eftersom OCT-hämmare/-inducerare kan förändra effekten av metformin.

Samtidig användning rekommenderas inte

Alkohol

Alkoholintoxikation är förknippad med ökad risk för laktatacidos, särskilt vid fasta, undernäring och nedsatt leverfunktion.

Joderade kontrastmedel

Metformin ska sättas ut före eller vid tidpunkten för bilddiagnostiken och inte återinsättas förrän minst 48 timmar efteråt, förutsatt att njurfunktionen har utvärderats och visats vara stabil, se avsnitt 4.2 och 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Användning av linagliptin har inte studerats i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

En begränsad mängd data tyder på att användning av metformin i gravida kvinnor inte är associerat med en ökad risk för kongenitala missbildningar. Djurstudier med metformin tyder inte på skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Icke-kliniska reproduktionsstudier har inte visat någon additiv teratogen effekt som kan tillskrivas samtidig administrering av linagliptin och metformin.

Jentadueto ska inte användas under graviditet. Om patienten planerar att bli gravid eller om graviditet inträffar bör behandlingen med Jentadueto sättas ut och insulinbehandling inledas så snart som möjligt för att minska risken för fostermisbildningar som associeras med onormala glukosnivåer.

Amning

Djurstudier har visat utsöndring av både metformin och linagliptin i mjölk från lakterande råttor. Metformin utsöndras i bröstmjölk i små mängder. Det är inte känt om linagliptin utsöndras i bröstmjölk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Jentadueto efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av Jentadueto på fertilitet hos människa har inte studerats. Linagliptin visade inga negativa effekter på fertilitet hos han- och honråttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Jentadueto har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Dock skall patienterna vara medvetna om risken för hypoglykemi när Jentadueto används i kombination med andra diabetesläkemedel kända för att orsaka hypoglykemi (t.ex. sulfonureider).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen för linagliptin 2,5 mg två gånger dagligen (eller dess bioekvivalent 5 mg en gång dagligen) i kombination med metformin har utvärderats i mer än 6 800 patienter med diabetes mellitus typ 2. I placebokontrollerade studier, har mer än 1 800 patienter behandlats med terapeutisk dos av antingen 2,5 mg linagliptin två gånger dagligen (eller dess bioekvivalent 5 mg linagliptin en gång dagligen) i kombination med metformin i $\geq 12/24$ veckor.

I den sammanlagda analysen av de sju placebokontrollerade studierna var den totala incidensen av oönskade händelser hos patienter som behandlades med placebo och metformin jämförbar med den som ses med linagliptin 2,5 mg och metformin (54,3 % och 49,0 %). Utsättning av behandlingen på grund av oönskade händelser var jämförbar hos patienter som fick placebo och metformin, och patienter som behandlas med linagliptin och metformin (3,8 % och 2,9 %).

Den biverkan som rapporterats mest frekvent för linagliptin plus metformin var diarré (1,6 %) med en frekvens jämförbar med metformin plus placebo (2,4 %).

Hypoglykemi kan uppstå när Jentadueto administreras tillsammans med sulfonureid (≥ 1 fall per 10 patienter).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningar som rapporterats i samtliga kliniska studier med kombinationen linagliptin plus metformin eller användning av monokomponenterna (linagliptin eller metformin) i kliniska studier eller från erfarenheter efter marknadsintroduktion visas nedan enligt organsystemklass. Biverkningar

som tidigare rapporterats med någon av de enskilda aktiva substanserna kan vara potentiella biverkningar med Jentadueto även om de inte observerats i kliniska studier med detta läkemedel.

Biverkningarna listas efter organsystemklass och absolut frekvens. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2: Biverkningar rapporterade hos patienter som fick linagliptin plus metformin enbart (som monokomponenter eller i kombination) eller som tillägg till andra diabetesbehandlingari kliniska prövningar och från erfarenheter efter marknadsintroduktion

Organsystemklass Biverkning	Biverkningsfrekvens
Infektioner och infestationer	
Nasofaryngit	mindre vanliga
Immunsystemet	
Överkänslighet (t.ex. bronkiell hyperreaktivitet)	mindre vanliga
Metabolism och nutrition	
Hypoglykemi ¹	mycket vanliga
Laktatacidos [§]	mycket sällsynta
Minskad nivå av/brist på vitamin B12 ^{§, †}	vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Smakstörningar [§]	vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Hosta	mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Minskad aptit	mindre vanliga
Diarré	vanliga
Illamående	vanliga
Pankreatit	sällsynta [#]
Kräkningar	mindre vanliga
Förstoppning ²	mindre vanliga
Buksmärt [§]	mycket vanliga
Lever och gallvägar	
Nedsatt leverfunktion ²	mindre vanliga
Hepatit [§]	mycket sällsynta
Hud och subkutan vävnad	
Angioödem	sällsynta
Urtikaria	sällsynta
Erytem [§]	mycket sällsynta
Hudutslag	mindre vanliga
Klåda	mindre vanliga
Bullös pemfigoid	sällsynta [#]

Organsystemklass Biverkning	Biverkningsfrekvens
Undersökningar	
Förhöjt blodamylas	mindre vanliga
Förhöjt blodlipas*	vanliga

- * Baserat på ökning av lipas >3xULN som observerats i kliniska prövningar
Baserat på en kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA), se även nedan.
§ Identifierade biverkningar av metformin som monoterapi. Se produktresumén för metformin för mer information.
† Se avsnitt 4.4
1 Biverkning observerad vid kombination av Jentadueto och sulfonureid
2 Biverkning observerad vid kombination av Jentadueto och insulin

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

I en studie gavs linagliptin som tillägg till metformin plus sulfonureid. När linagliptin och metformin gavs i kombination med en sulfonureid, var hypoglykemi den mest frekvent rapporterade oönskade händelsen (linagliptin plus metformin plus sulfonureid 23,9 % jämfört med 16,0 % vid placebo plus metformin plus sulfonureid).

När linagliptin och metformin gavs i kombination med insulin, var hypoglykemi den mest frekvent rapporterade oönskade händelsen, som dock förekom i samma utsträckning när placebo och metformin kombinerades med insulin (linagliptin plus metformin plus insulin 29,5 % jämfört med 30,9 % i gruppen placebo plus metformin plus insulin) med en låg frekvens av allvarliga (vårdkrävande) episoder (1,5 % och 0,9 %).

Övriga biverkningar

Symtom från magtarmkanalen som illamående, kräkningar, diarré och minskad aptit och buksmärta uppträder oftast vid start av behandling med Jentadueto eller metforminhydroklorid och upphör spontant i de flesta fall. För att förhindra dem rekommenderas det att Jentadueto tas under eller efter måltid. En långsam ökning av dosen av metforminhydroklorid kan också förbättra den gastrointestinala toleransen.

Kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA)

Studien CARMELINA utvärderade linagliptins kardiovaskulära och renala säkerhet jämfört med placebo hos patienter med typ 2-diabetes och med ökad kardiovaskulär risk definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom (se avsnitt 5.1). Studien omfattade 3 494 patienter behandlade med linagliptin (5 mg) och 3 485 patienter behandlade med placebo. Båda behandlingarna gavs som tillägg till standardbehandling, inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA_{1c} och kardiovaskulära riskfaktorer. Den samlade förekomsten av biverkningar och allvarliga biverkningar hos patienter som fick linagliptin liknade den hos patienter som fick placebo. Säkerhetsdata från denna studie överensstämde med den tidigare kända säkerhetsprofilen för linagliptin.

Hos den behandlade populationen rapporterades allvarliga hypoglykemiska händelser (vårdkrävande) hos 3,0 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 3,1 % av patienterna behandlade med placebo. Bland patienter som använde sulfonureid vid baslinjen var incidensen av allvarlig hypoglykemi 2,0 % hos linagliptinbehandlade patienter och 1,7 % hos placebobehandlade patienter. Bland patienterna som använde insulin vid baslinjen var incidensen av allvarlig hypoglykemi 4,4 % hos linagliptinbehandlade patienter och 4,9 % hos placebobehandlade patienter.

Under den samlade observationsperioden i studien rapporterades fastställd akut pankreatit hos 0,3 % av patienterna behandlade med linagliptin och hos 0,1 % av patienterna behandlade med placebo.

I studien CARMELINA rapporterades bullös pemfigoid hos 0,2 % av patienterna behandlade med linagliptin men inte hos någon patient behandlad med placebo.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Linagliptin

Vid kontrollerade kliniska studier med friska försökspersoner var enstaka doser med upp till 600 mg linagliptin (motsvarande 120 gånger den rekommenderade dosen) inte förknippade med någon dosberoende ökning av antalet biverkningar. Det finns ingen erfarenhet av högre doser än 600 mg hos människa.

Metformin

Hypoglykemi har inte setts med metforminhydrokloriddoser på upp till 85 g, även om laktatacidos har uppträtt under dessa förhållanden. En stor överdos av metforminhydroklorid eller samtidigt förekommande risker kan leda till laktatacidos. Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus. Den effektivaste metoden att avlägsna laktat och metforminhydroklorid är hemodialys.

Behandling

I händelse av överdosering är det skäligt att vidta vanliga understödande åtgärder, t.ex. avlägsna icke-absorberat material från magtarmkanalen, iaktta klinisk övervakning och vidta kliniska åtgärder om det behövs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, Perorala diabetesmedel, kombinationer, ATC-kod: A10BD11

Jentaducto är en kombination av två antihyperglykemiska läkemedel med kompletterande verkningsmekanismer för att förbättra den glykemiska kontrollen hos patienter med diabetes typ 2: linagliptin, en dipeptidylpeptidas 4 (DPP-4)-hämmare och metforminhydroklorid, en medlem av biguanidklassen.

Linagliptin

Verkningsmekanism

Linagliptin är en hämmare av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidas-4), ett enzym som är involverat i inaktiveringen av inkretinhormonerna GLP-1 och GIP (glukagonliknande peptid 1, glukosberoende insulinotropisk polypeptid). Dessa hormoner degraderas snabbt av enzymet DPP-4. Båda inkretinhormonerna deltar i den fysiologiska regleringen av glukoshomeostasen. Inkretiner utsöndras i en låg basal nivå under dagen och nivån ökar omedelbart efter intag av föda. GLP-1 och GIP ökar biosyntesen av insulin och sekretionen från pankreas betaceller i närvaro av normala och förhöjda glukosnivåer. Dessutom reducerar GLP-1 glukagonsekretionen från pankreas alfaceller, vilket leder till minskad hepatiskt glukosfrisättning. Linagliptin binder mycket effektivt och reversibelt till DPP-4, vilket medför en långvarig ökning och förlängning av aktiva inkretinnivåer. Linagliptin ökar insulinsekretionen glukosberoende och minskar glukagonsekretionen vilket medför en generell förbättring av glukoshomeostasen. Linagliptin binder selektivt till DPP-4 och uppvisar > 10 000 gånger högre selektivitet jämfört med DPP-8- eller DPP-9-aktivitet *in vitro*.

Metformin

Verkningsmekanism

Metforminhydroklorid är en biguanid med antihyperglykemisk effekt, vilket sänker både den basala och postprandiella plasmaglukosen. Den stimulerar inte insulinsekretionen och orsakar därför inte hypoglykemi.

Metformin kan verka via tre mekanismer:

- (1) reduktion av leverns produktion av glukos genom att hämma glukoneogenesen och glykogenolysen
- (2) i muskulaturen genom att öka insulinkänsligheten, förbättra det perifera glukosupptaget och -utnyttjandet
- (3) fördröjning av intestinal glukosabsorption

Metforminhydroklorid stimulerar intracellulär glykogensyntes genom att inverka på glykogensyntas. Metforminhydroklorid ökar transportkapaciteten hos alla typer av membranglukostransportörer (GLUT) som hittills är kända.

Hos människa, oberoende av dess inverkan på glykemi, har metforminhydroklorid gynnsamma effekter på lipidmetabolismen. Detta har visats vid terapeutiska doser i kontrollerade medellånga eller långa kliniska studier: metforminhydroklorid reducerar totalt kolesterol, LDL-kolesterol och triglyceridnivåer.

Klinisk effekt och säkerhet

Linagliptin som tillägg till metforminbehandling

Effekten och säkerheten av linagliptin i kombination med metformin till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad studie under 24 veckor. Linagliptin som tillägg till metformin gav signifikanta förbättringar i HbA_{1c} (-0,64 % förändring jämfört med placebo), från ett genomsnittligt utgångsvärde för HbA_{1c} på 8 %. Linagliptin visade också signifikanta förbättringar i fastande plasmaglukos (FPG) med -21,1 mg/dl och 2-timmars postprandiell glukos (PPG) med -67,1 mg/dl jämfört med placebo, samt en större andel av patienterna som uppnådde ett HbA_{1c}-mål på < 7,0 % (28,3 % för linagliptin jämfört med 11,4 % för placebo). Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var jämförbar med placebo. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

I en 24-veckors placebokontrollerad faktoriell studie med inledande behandling, linagliptin 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med metformin (500 mg eller 1 000 mg två gånger dagligen) gav signifikanta förbättringar av glykemiska parametrar jämfört med någon av dem i monoterapi enligt sammanfattningen i tabell 3 (genomsnittlig baslinje HbA_{1c} 8,65 %).

Tabell 3: Glykemiska parametrar vid sista besöket (24-veckorsstudie) för linagliptin och metformin, i monoterapi och i kombination hos patienter med diabetes mellitus typ 2 med otillräcklig kontroll på kost och motion

	Placebo	Linagliptin 5 mg en gång dagligen ¹	Metformin HCl 500 mg två gånger dagligen	Linagliptin 2,5 mg två gånger dagligen ¹ + Metformin HCl 500 mg två gånger dagligen	Metformin HCl 1000 mg två gånger dagligen	Linagliptin 2,5 mg två gånger dagligen ¹ + Metformin HCl 1 000 mg två gånger dagligen
HbA_{1c} (%)						
Antal patienter	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Baslinje (medelvärde)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Förändring från baslinjen (justerat medelvärde)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Skillnad från placebo (justerat medelvärde) (95 % KI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Patienter (n, %) som uppnått HbA _{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patienter (%) som fick tillägsbehandling	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Antal patienter	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Baslinje (medelvärde)	203	195	191	199	191	196
Förändring från baslinjen (justerat medelvärde)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Skillnad från placebo (justerat medelvärde) (95 % KI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Total daglig dos av linagliptin är lika med 5 mg

Genomsnittliga minskningen från baslinjen av HbA_{1c} var generellt större för patienter med högre baslinje HbA_{1c}-värden. Effekter på plasmalipider var i allmänhet neutrala. Minskningen i kroppsvikt med kombinationen av linagliptin och metformin var liknande den som observerats för metformin i monoterapi eller placebo. Ingen förändring sågs i vikt från baslinjen för patienter med enbart linagliptin. Förekomsten av hypoglykemi var likvärdig i alla behandlingsgrupper (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % och linagliptin 2,5 mg plus metformin två gånger dagligen 1,4 %).

Effekt och säkerhet för linagliptin 2,5 mg två gånger dagligen jämfört med 5 mg en gång dagligen i kombination med metformin till patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin i monoterapi utvärderades i en dubbelblind placebokontrollerad studie på 12 veckor. Linagliptin 5 mg en gång dagligen och 2,5 mg två gånger dagligen gav en jämförbar (KI: -0,07; 0,19) signifikant HbA_{1c}-minskning på -0,80 % (från baslinjen 7,98 %) och -0,74 % (från baslinjen 7,96 %) jämfört med placebo. Den observerade incidensen av hypoglykemi hos patienter som behandlades med linagliptin var jämförbar med placebo. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

Linagliptin som tillägg till en kombinationsbehandling med metformin och sulfonureid

En placebokontrollerad studie över 24 veckor utfördes för att utvärdera effekt av och säkerhet hos linagliptin 5 mg jämfört med placebo hos patienter utan tillräcklig effekt av en kombination med metformin och en sulfonureid. Linagliptin gav signifikanta förbättringar i HbA_{1c} (-0,62 % förändring jämfört med placebo), från en genomsnittlig baslinje HbA_{1c} på 8,14 %. Linagliptin visade också signifikanta förbättringar hos patienter som uppnådde HbA_{1c}-mål på < 7,0 % (31,2 % för linagliptin jämfört med 9,2 % för placebo), och även för fasteblodsocker (FPG) med en minskning på -12,7 mg/dl jämfört med placebo. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

Linagliptin som tillägg till kombinationsbehandling med metformin och empagliflozin

Hos patienter som är otillräckligt kontrollerade med metformin och empagliflozin (10 mg (n=247) eller 25 mg (n=217)), gav en 24 veckor lång tilläggsbehandling med linagliptin 5 mg justerade genomsnittliga minskningar av HbA_{1c} från baslinjen på -0,53 % (signifikant skillnad jämfört med placebo som tillägg -0,32 % (95 % KI -0,52; -0,13) respektive -0,58 % (signifikant skillnad jämfört med placebo som tillägg -0,47 % (95 % KI -0,66; -0,28)). En statistiskt signifikant större andel patienter med baslinje-HbA_{1c} ≥ 7,0 % som behandlades med linagliptin 5 mg uppnådde ett målvärde för HbA_{1c} på < 7 % jämfört med placebo.

Linagliptin i kombination med metformin och insulin

En placebokontrollerad studie över 24 veckor utfördes för att utvärdera effekt av och säkerhet hos linagliptin (5 mg en gång dagligen) i tillägg till insulin med eller utan metformin. 83 % av patienterna tog metformin i kombination med insulin i denna studie. Linagliptin i kombination med metformin plus insulin visade signifikant förbättring i HbA_{1c} i denna subgrupp med -0,68 % (KI: -0,78; -0,57) genomsnittlig förändring från baslinjen (genomsnittlig baslinje HbA_{1c} 8,28 %) jämfört med placebo i kombination med metformin plus insulin. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant från baslinjen i någon av grupperna.

Linagliptin 24-månadersdata, som tillägg till metformin jämfört med glimepirid

I en studie som jämförde effekt av och säkerhet med tillägg av linagliptin 5 mg eller glimepirid (genomsnittlig dos på 3 mg) hos patienter med otillräcklig glykemisk kontroll med metformin som monoterapi, var genomsnittlig reduktion av HbA_{1c} -0,16 % med linagliptin (genomsnittlig baslinje HbA_{1c} var 7,69 %) och -0,36 % med glimepirid (genomsnittlig baslinje HbA_{1c} var 7,69 %) med en genomsnittlig skillnad på 0,20 % (97,5 % KI: 0,09, 0,299). Incidensen av hypoglykemi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lägre än i glimepiridgruppen (36,1 %). Patienter behandlade med linagliptin uppvisade en signifikant genomsnittlig minskning av kroppsvikten från baslinjen jämfört med en signifikant viktökning hos patienter som fick glimepirid (-1,39 respektive +1,29 kg).

Linagliptin som tilläggsbehandling för äldre (ålder ≥ 70 år) med diabetes typ 2

Effekt och säkerhet för linagliptin hos äldre (ålder ≥ 70 år) med diabetes typ 2 utvärderades i en dubbelblindstudie under 24 veckor. Patienterna fick metformin och/eller sulfonureid och/eller insulin som bakgrundsbehandling. Dosen av den antidiabetiska bakgrundsbehandlingen var fast under de första 12 veckorna, därefter tilläts justeringar. Linagliptin resulterade i signifikant förbättring i HbA_{1c} (-0,64 % förändring jämfört med placebo efter 24 veckor), från en genomsnittlig baslinje på HbA_{1c} på 7,8 %. Linagliptin ledde även till signifikant förbättring i fastande plasmaglukos (FPG) jämfört med placebo. Kroppsvikt skilde sig inte signifikant mellan grupperna.

I en poolad analys av äldre patienter (ålder ≥ 70 år) med diabetes typ 2 (n=183) som tog både metformin och basal insulin som bakgrundsterapi, gav linagliptin i kombination med metformin plus insulin signifikanta förbättringar i HbA_{1c} parametrar med -0,81 % (KI: -1,01; -0,61) justerad genomsnittlig förändring från baslinjen (genomsnittlig baslinje HbA_{1c} 8,13 %) jämfört med placebo i kombination med metformin plus insulin.

Kardiovaskulär och renal säkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA var en randomiserad studie på 6 979 patienter med typ 2-diabetes med förhöjd kardiovaskulär risk, definierad som etablerad makrovaskulär sjukdom eller njursjukdom, vilka behandlades med linagliptin 5 mg (3 494) eller placebo (3 485) som tillägg till standardbehandling, inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA_{1c}, kardiovaskulära riskfaktorer och njursjukdom.

Studiepopulationen omfattade 1 211 (17,4 %) patienter ≥ 75 år och 4 348 (62,3 %) patienter med nedsatt njurfunktion. Cirka 19 % av populationen hade eGFR ≥ 45 till < 60 ml/min/1,73 m², 28 % av populationen hade eGFR ≥ 30 till < 45 ml/min/1,73 m² och 15 % hade eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Genomsnittligt HbA_{1c} vid baslinjen var 8,0 %.

Studien var utformad för att visa noninferioritet för det primära kardiovaskulära effektmåttet, som var en sammansättning av den första förekomsten av kardiovaskulär död eller en icke-fatal hjärtinfarkt eller en icke-fatal stroke (3P-MACE). Det renala sammansatta effektmåttet definierades som död på grund av njursjukdom eller varaktig, terminal njursjukdom eller varaktig minskning av eGFR med 40 % eller mer.

Efter en medianuppföljning på 2,2 år ökade inte linagliptin, som tillägg till standardbehandling, risken för större kardiovaskulära händelser eller njurhändelser. Ingen ökning av risk för sjukhusinläggning för hjärtsvikt, vilket var ytterligare ett fastställt effektmått, kunde ses jämfört med standardbehandling utan linagliptin hos patienter med typ 2-diabetes (tabell 4).

Tabell 4 Kardiovaskulära och renala utfall per behandlingsgrupp i studien CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	
Antal patienter	3 494		3 485		
Primärt kardiovaskulärt sammansatt effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundärt renalt sammansatt effektmått, terminal njursjukdom, varaktig minskning av eGFR med 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Dödlighet oavsett orsak	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Kardiovaskulär död	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PÅ=patientår

** Noninferioritetstest för att visa att den övre gränsen för 95 % KI för riskkvoten är mindre än 1,3

I analyser för progression till albuminuri (förändring från normoalbuminuri till mikro- eller makroalbuminuri, eller från mikroalbuminuri till makroalbuminuri) var den beräknade riskkvoten 0,86 (95 % KI 0,78; 0,95) för linagliptin jämfört med placebo.

Kardiovaskulär säkerhetsstudie med linagliptin (CAROLINA)

CAROLINA var en randomiserad studie på 6 033 patienter med tidig typ 2-diabetes och förhöjd kardiovaskulär risk eller etablerade komplikationer som behandlades med linagliptin 5 mg (3 023) eller glimepirid 1-4 mg (3 010) som tillägg till standardbehandling (inklusive bakgrundsbehandling med metformin hos 83 % av patienterna) inriktad mot regionala behandlingsmål för HbA_{1c} och kardiovaskulära riskfaktorer. Studiepopulationens genomsnittsalder var 64 år och inkluderade

2 030 (34 %) patienter \geq 70 år. Studiepopulation inkluderade 2 089 (35 %) patienter med kardiovaskulär sjukdom och 1 130 (19 %) patienter med nedsatt njurfunktion med eGFR $<$ 60 ml/min/1,73m² vid baslinjen. Genomsnittligt HbA_{1c} vid baslinjen var 7,15 %.

Studien var utformad för att visa noninferioritet för det primära kardiovaskulära effektmåttet, som var en sammansättning av den första förekomsten av kardiovaskulär död eller en icke-fatal hjärtinfarkt eller en icke-fatal stroke (3P-MACE).

Efter en medianuppföljning på 6,25 år ökade inte linagliptin, som tillägg till standardbehandling, risken för större kardiovaskulära händelser (se tabell 5) jämfört med glimepirid. Resultaten överensstämde för patienter behandlade med eller utan metformin.

Tabell 5 Större kardiovaskulära händelser (MACE) och mortalitet per behandlingsgrupp i studien CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Riskkvot (95 % KI)
	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	Antal försöks- personer (%)	Incidens per 1 000 PÅ*	
Antal patienter	3 023		3 010		
Primärt kardiovaskulärt sammansatt effektmått (kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt, icke-fatal stroke)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Dödlighet oavsett orsak	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulär död	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Sjukhusinläggning på grund av hjärtsvikt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PÅ=patientår

** Noninferioritetstest för att visa att den övre gränsen för 95 % KI för riskkvoten är mindre än 1,3

Under hela behandlingsperioden (mediantid för behandling 5,9 år) var frekvensen av patienter med måttlig eller svår hypoglykemi 6,5 % på linagliptin jämfört med 30,9 % på glimepirid, svår hypoglykemi uppstod hos 0,3 % av patienterna på linagliptin jämfört med hos 2,2 % på glimepirid.

Metformin

Den prospektiva, randomiserade UKPDS-studien har fastställt den långsiktiga nyttan av frekvent blodsockerkontroll vid diabetes typ 2. Analys av resultaten för överviktiga patienter som behandlades med metformin efter att kost som enda behandling misslyckats visade:

- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad komplikation i metformin-gruppen (29,8 händelser/1 000 patientår) jämfört med enbart kost (43,3 händelser/1 000 patientår), $p=0,0023$, och jämfört med de kombinerade sulfonureid- och insulinmonoterapigrupperna (40,1 händelser/1 000 patientår), $p=0,0034$
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för diabetesrelaterad mortalitet: metformin 7,5 händelser/1 000 patientår, enbart kost 12,7 händelser/1 000 patientår, $p=0,017$
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för total mortalitet: metformin 13,5 händelser/1 000 patientår jämfört med enbart kost 20,6 händelser/1 000 patientår ($p=0,011$), och

- jämfört med de kombinerade sulfonureid- och insulinmonoterapigrupperna 18,9 händelser/1 000 patientår ($p=0,021$)
- en signifikant reduktion av den absoluta risken för hjärtinfarkt: metformin 11 händelser/1 000 patientår, enbart kost 18 händelser/1 000 patientår ($p=0,01$).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Jentaducto för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetes typ 2 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Bioekvivalensstudier på friska försökspersoner visade att kombinationstabletter av Jentaducto (linagliptin/metforminhydroklorid) är bioekvivalenta med samtidig administrering av linagliptin och metforminhydroklorid som enskilda tabletter.

Administrering av Jentaducto 2,5/1 000 mg med föda förändrade inte den totala exponeringen för linagliptin. Med metformin var det ingen förändring i AUC, men den genomsnittliga maximala serumkoncentrationen av metformin minskade med 18 % vid samtidig administrering med föda. En fördröjning av tiden till maximal serumkoncentration med 2 timmar observerades för metformin vid samtidigt födointag. Dessa förändringar är sannolikt inte kliniskt betydelsefulla.

Följande uppgifter återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna för de enskilda aktiva substanserna i Jentaducto.

Linagliptin:

Farmakokinetiken för linagliptin har undersökts noga hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2. Efter oral administrering av dosen 5 mg till friska frivilliga försökspersoner eller patienter, absorberades linagliptin snabbt, med maximal koncentration (median T_{max}) på 1,5 timmar efter intag.

Plasmakoncentrationen av linagliptin avtar trifasiskt med lång terminal halveringstid (terminal halveringstid för linagliptin är längre än 100 timmar). Detta är framförallt relaterat till den mättnadsbara, kraftiga bindningen av linagliptin till DPP-4 och bidrar inte till ackumulering av den aktiva substansen. Den effektiva halveringstiden för ackumulering av linagliptin, bestämd genom oral administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg, är ca 12 timmar. Efter tillförsel av linagliptin 5 mg en gång dagligen, uppnåddes plasmakoncentration steady-state vid den tredje dosen. Plasma AUC för linagliptin ökade ca 33 % efter doser på 5 mg vid steady-state jämfört med den första dosen. Intra- och inter-variationskoefficienterna för AUC av linagliptin var liten (12,6 % resp. 28,5 %). På grund av den koncentrationsberoende bindningen av linagliptin till DPP-4 är farmakokinetiken för linagliptin, baserad på total exponering, inte linjär. Total plasma-AUC av linagliptin ökade mindre än proportionellt mot dosen, medan obunden AUC i princip ökade dosproportionellt. Farmakokinetiken för linagliptin var i allmänhet likartad hos friska försökspersoner och patienter med diabetes mellitus typ 2.

Absorption

Den absoluta biotillgängligheten för linagliptin är ca 30 %. Samtidig tillförsel av en fettrik måltid och linagliptin förlängde tiden till C_{max} med 2 timmar och sänkte C_{max} med 15 %, men ingen påverkan på AUC_{0-72h} observerades. Ingen kliniskt relevant effekt av förändringarna i C_{max} eller T_{max} förväntas. Av det skälet kan linagliptin administreras med eller utan föda.

Distribution

På grund av bindning till vävnaderna, är den genomsnittliga skenbara distributionsvolymen vid steady-state efter en intravenös dos av linagliptin 5 mg till friska försökspersoner ca 1 110 liter, vilket visar att linagliptin i hög utsträckning distribueras till vävnaderna. Bindningen av linagliptin till plasmaprotein är koncentrationsberoende, den minskar från ca 99 % vid 1 nmol/l till 75-89 % vid ≥ 30 nmol/l, vilket speglar mättnad av bindningen till DPP-4 med ökande koncentration av linagliptin. Vid höga koncentrationer, när DPP-4 är fullständigt mättat, bands 70-80 % av linagliptin till andra plasmaproteiner än DPP-4, vilket medförde att 20-30 % var obundet i plasma.

Metabolism

Efter en oral dos av [14 C] linagliptin 10 mg utsöndrades ungefär 5 % av radioaktiviteten i urin. Metabolism spelar en underordnad roll i eliminationen av linagliptin. En huvudmetabolit motsvarande 13,3 % linagliptin vid steady-state upptäcktes, vilken visades vara farmakologiskt inaktiv och därmed inte bidrar till den hämmande effekten av linagliptin på DPP-4-aktiviteten i plasma.

Eliminering

Efter tillförsel av en oral dos [14 C] linagliptin till friska försökspersoner, utsöndrades ungefär 85 % av den tillförda radioaktiviteten i faeces (80 %) eller urin (5 %) inom 4 dagar efter dosering. Renalt clearance vid steady-state var ca 70 ml/min.

Nedsatt njurfunktion

Under steady-state var linagliptinexponeringen hos patienter med mild nedsatt njurfunktion jämförbar med friska försökspersoner. Vid måttligt nedsatt njurfunktion observerades en måttlig ökning på 1,7 gånger av exponeringen jämfört med kontroll. Exponering hos patienter med diabetes mellitus typ 2 med svårt nedsatt njurfunktion ökade med cirka 1,4 gånger jämfört med patienter med diabetes mellitus typ 2 med normal njurfunktion. Steady-state-beräkningar på AUC för linagliptin hos patienter med terminal njursvikt tyder på liknande exponering jämfört med patienter med måttlig eller svårt nedsatt njurfunktion. Dessutom förväntas linagliptin inte elimineras till en terapeutiskt signifikant grad med hemodialys eller peritonealdialys. Ingen dosjustering av linagliptin rekommenderas för patienter med nedsatt njurfunktion, därför kan linagliptin fortsättas som monoterapi med samma totala dagliga dos på 5 mg om Jentaduetto avbryts på grund av tecken på nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med mild, måttlig och svår leverfunktionsnedsättning (enligt Child-Pugh klassificering) var genomsnittligt AUC och C_{\max} för linagliptin liknande den hos friska matchade kontroller efter administrering av upprepade doser linagliptin 5 mg.

Body Mass Index (BMI)

Body Mass Index har ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken av linagliptin baserad på en populationsfarmakokinetisk analys av fas I- och fas II-data. De kliniska studierna före godkännandet genomfördes på BMI upp till och med 40 kg/m².

Kön

Kön hade inte någon klinisk relevant effekt på linagliptins farmakokinetik utifrån en populationsfarmakokinetisk analys av fas I- och fas II-data.

Äldre

Ålder har inte visat kliniskt relevant inverkan på farmakokinetiken av linagliptin baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av fas I- och fas II-data. Äldre patienter (65-80 år, den äldsta patienten var 78 år) hade jämförbara plasmakoncentrationer av linagliptin jämfört med yngre personer. Linagliptins dalkoncentration kontrollerades även hos äldre (ålder ≥ 70 år) med diabetes typ 2 i en fas-III-studie under 24 veckor. Linagliptinkoncentrationen i studien var inom det koncentrationsintervall som tidigare observerats hos yngre patienter med diabetes typ 2.

Pediatrik population

I en pediatrik fas 2-studie undersöktes farmakokinetiken och farmakodynamiken för 1 mg och 5 mg linagliptin hos barn och ungdomar ≥ 10 till < 18 år med typ 2-diabetes mellitus. De farmakokinetiska och farmakodynamiska svar som observerades överensstämde med de som sågs hos vuxna försökspersoner. Linagliptin 5 mg var överlägset bättre än 1 mg med avseende på dalvärdet för DPP-4-hämning (72 % jämfört med 32 %, $p=0,0050$) och uppvisade en numeriskt större reduktion av HbA_{1c} med avseende på justerad genomsnittlig förändring från baslinjen (-0,63 % jämfört med -0,48 %, ej signifikant). På grund av begränsningen av data ska resultaten tolkas med försiktighet..

Etnicitet

Etnicitet har ingen uppenbar effekt på plasmakoncentrationen av linagliptin baserat på en sammanlagd analys av tillgängliga farmakokinetiska data, inkluderande patienter av kaukasiskt, spanskt, afrikanskt och asiatiskt ursprung. Dessutom visade sig farmakokinetiska karakteristika för linagliptin vara likartade i separata fas I-studier med japanska, kinesiska och kaukasiska friska försökspersoner och afroamerikanska patienter med diabetes typ 2.

Metformin

Absorption

Efter en oral dos av metformin uppnås T_{max} inom 2,5 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för en metforminhydrokloridtablett om 500 mg eller 850 mg är cirka 50-60 % hos friska försökspersoner. Efter en oral dos återfanns 20-30 % av den icke absorberade fraktionen i faeces.

Efter oral administrering är metformins absorption mättningsbar och ofullständig. Det antas att farmakokinetiken för absorptionen av metforminhydroklorid är icke-linjär.

Vid de rekommenderade metformindoserna och doseringstabellerna uppnås steady-state plasmakoncentrationer inom 24 till 48 timmar och är vanligen mindre än 1 mikrogram/ml. I kontrollerade kliniska prövningar översteg inte metforminhydroklorids maximala plasmanivåer (C_{max}) 5 mikrogram/ml, ens vid maximal dosering.

Intag av föda fördröjer och minskar absorptionsgraden av metforminhydroklorid något. Efter administrering av en dos om 850 mg var den maximala plasmakoncentrationen 40 % lägre, AUC (area under kurvan) minskat med 25 % och tiden till maximal plasmakoncentration förlängd med 35 minuter. Den kliniska relevansen för denna nedgång är okänd.

Distribution

Plasmaproteinbindningen är försumbar. Metforminhydroklorid fördelas till erythrocyter. Toppvärdet i blod är lägre än toppvärdet i plasma och visar sig ungefär samtidigt. De röda blodkropparna representerar sannolikt en tvåkompartments distributionsmodell. Medelvärdet på distributionsvolymen (V_d) varierade mellan 63 och 276 liter.

Metabolism

Metforminhydroklorid utsöndras oförändrat i urinen. Inga metaboliter har identifierats hos människa.

Eliminering

Metforminhydroklorids renala clearance är > 400 ml/min, vilket tyder på att metforminhydroklorid elimineras genom glomerulär filtration och tubulär sekretion. Efter en oral dos är den skenbara terminala halveringstiden för eliminering cirka 6,5 timmar. När njurfunktionen är nedsatt minskar renala clearance proportionellt med kreatininclearance och således förlängs halveringstiden för eliminering, vilket leder till ökade nivåer av metforminhydroklorid i plasma.

Pediatrik population

Singeldosstudie: efter engångsdoser på metforminhydroklorid 500 mg, har pediatrika patienter visat en liknande farmakokinetisk profil som friska vuxna.

Flerdosstudie: data är begränsade till en studie. Efter upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen i 7 dagar hos barn minskade den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) och systemisk exponering (AUC_{0-t}) med cirka 33 % respektive 40 % jämfört med vuxna diabetiker som erhöll upprepade doser av 500 mg två gånger dagligen under 14 dagar. Då dosen är individuellt titrerad baserat på glykemisk kontroll är detta av begränsad klinisk relevans.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Linagliptin plus metformin

Allmänna toxicitetsstudier på råttor i upp till 13 veckor utfördes med samtidig administrering av linagliptin och metformin. Den enda observerade interaktionen mellan linagliptin och metformin var en minskning av kroppens viktökning. Ingen annan ytterligare toxicitet orsakad av en kombination av linagliptin och metformin observerades vid exponeringsnivåer på AUC upp till 2 respektive 23 gånger den humana exponeringen.

En embryo-fetal utvecklingsstudie på dräktiga råttor indikerade inte någon teratogen effekt som tillskrevs samtidig administrering av linagliptin och metformin vid exponeringsnivåer på AUC upp till 4 respektive 30 gånger den humana exponeringen.

Linagliptin

Levern, njurarna och magtarmkanalen är primära målorgan för toxicitet i mus och råttor vid upprepade dosering av linagliptin vid mer än 300 gånger den humanexponeringen.

Hos råttor sågs effekter på reproduktionsorgan, tyreoidea och lymfatiska systemet vid mer än 1 500 gånger humanexponeringen. Vid måttliga doser till hund observerades en stark pseudoallergisk reaktion, som medförde sekundära kardiovaskulära förändringar och som bedömdes som specifik för hund. Lever, njurar, mage, reproduktionsorgan, tymus, mjälte och lymfkörtlar var målorgan för toxiciteten hos cynomolgusapor vid mer än 450 gånger humanexponeringen. Vid mer än 100 gånger humanexponeringen var magirritation det främsta fyndet hos dessa apor.

Linagliptin och dess huvudsakliga metabolit uppvisade ingen genotoxisk potential.

Orala karcinogenstudier under 2 år med råttor och mus visade inga tecken på karcinogenicitet hos råttor eller hanmöss. Hos honmöss förekom en signifikant högre incidens malignt lymfom vid den högsta dosen (> 200 gånger humanexponeringen), vilket inte anses relevant för människa (förklaring: ej behandlingsrelaterad utan orsakad av mycket variabel bakgrundsincidens). Dessa studier föranleder ingen oro för karcinogenicitet hos människa.

Den dos som inte orsakar några negativa effekter (NOAEL) avseende fertilitet, tidig embryonal utveckling och teratogenicitet hos råttor bestämdes till > 900 gånger humanexponeringen. NOAEL för toxicitet på mödrar, embryon, foster och avkomma till råttor var 49 gånger humanexponeringen. Inga teratogena effekter observerades hos kanin vid > 1 000 gånger humandosen. NOAEL på 78 gånger humanexponeringen noterades för embryo-fetal toxicitet hos kanin och för toxicitet på mödrar var NOAEL 2,1 gånger humanexponeringen. Därför anses det osannolikt att linagliptin påverkar reproduktionen vid terapeutisk exponering i människa.

Metformin

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Arginin

Copovidon

Magnesiumstearat

Majsstärkelse

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Talk

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Propylenglykol

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

Filmdragering

Hypromellos

Titandioxid (E171)

Talk

Röd järnoxid (E172)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Blister

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burk

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Förpackningar med 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 och 120 x 1 filmdragerade tabletter samt multiförpackningar innehållande 120 (2 kartonger med 60 x 1), 180 (2 kartonger med 90 x 1), 180 (3 kartonger med 60 x 1) och 200 (2 kartonger med 100 x 1) filmdragerade tabletter i perforerade endosblister bestående av en toppfolie i aluminium och en formbar folie baserad på polyvinylklorid/polyklorotrifluoroetylen/polyvinylklorid.
- Burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med skruvlock av plast, försegling (aluminium- och polyesterfolielaminat) och en kiselgel som torkmedel. Förpackningar med 14, 60 och 180 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter

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

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 20 juli 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 22 mars 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNING FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 850 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tablett
linagliptin/metforminhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**MULTIFÖRPACKNING– INRE KARTONG UTAN BLUE BOX – 2,5 MG/850 MG
FILMDRAGERADE TABLETTER**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 850 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.
90 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.
100 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIFÖRPACKNING - INSLAGEN I GENOMSKINLIG FOLIE - INKLUSIVE BLUE BOX – 2,5 MG/850 MG FILMDRAGERADE TABLETTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 850 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Multiförpackning med 2 kartonger med vardera 60 x 1 filmdragerade tabletter
Multiförpackning med 2 kartonger med vardera 90 x 1 filmdragerade tabletter
Multiförpackning med 2 kartonger med vardera 100 x 1 filmdragerade tabletter
Multiförpackning med 3 kartonger med vardera 60 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG FÖR BLISTER

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**MULTIFÖRPACKNING– INRE KARTONG UTAN BLUE BOX – 2,5 MG/1 000 MG
FILMDRAGERADE TABLETTER**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

60 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.
90 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.
100 x 1 filmdragerade tabletter. Del av multiförpackning. Säljs inte separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE OMSLAGSETIKETT PÅ MULTIFÖRPACKNING - INSLAGEN I GENOMSKINLIG FOLIE - INKLUSIVE BLUE BOX – 2,5 MG/1 000 MG FILMDRAGERADE TABLETTER

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Multiförpackning med 2 kartonger med vardera 60 x 1 filmdragerade tabletter
Multiförpackning med 2 kartonger med vardera 90 x 1 filmdragerade tabletter
Multiförpackning med 2 kartonger med vardera 100 x 1 filmdragerade tabletter
Multiförpackning med 3 kartonger med vardera 60 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG OCH ETIKETT – HDPE-BURK (17 OCH 18 GÄLLER ENBART KARTONG)

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 850 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTRE KARTONG OCH ETIKETT – HDPE-BURK (17 OCH 18 GÄLLER ENBART
KARTONG)**

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

14 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM
SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Jentaduetto
2,5 mg/1 000 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter
Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Jentadueto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Jentadueto
3. Hur du använder Jentadueto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Jentadueto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Jentadueto är och vad det används för

Namnet på din tablett är Jentadueto. Den innehåller två olika aktiva substanser, linagliptin och metformin.

- Linagliptin tillhör en grupp av läkemedel som kallas DPP-4-hämmare (dipeptidylpeptidas-4-hämmare).
- Metformin tillhör en grupp av läkemedel som kallas biguanider.

Hur Jentadueto fungerar

De två aktiva substanserna hjälper tillsammans till att reglera blodsockernivån hos vuxna patienter med en typ av diabetes som kallas ”diabetes mellitus typ 2”. Tillsammans med kost och motion hjälper det här läkemedlet till att förbättra nivå och effekt av insulin efter en måltid och minskar mängden socker som bildas av din kropp.

Detta läkemedel kan tas ensamt eller tillsammans med vissa andra läkemedel vid diabetes som sulfonureider, empagliflozin eller insulin.

Vad är typ 2-diabetes?

Typ 2-diabetes är ett tillstånd som innebär att din kropp inte tillverkar tillräckligt med insulin och att det insulin som kroppen tillverkar inte fungerar så bra som det borde. Din kropp kan också producera för mycket socker. När det sker samlas socker (glukos) i blodet. Det kan leda till allvarliga medicinska problem som hjärtsjukdom, njursjukdom, blindhet och amputation.

2. Vad du behöver veta innan du använder Jentadueto

Ta inte Jentadueto:

- om du är allergisk mot linagliptin eller metformin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har kraftigt nedsatt njurfunktion.
- om du har okontrollerad diabetes med exempelvis svår hyperglykemi (högt blodsocker), illamående, kräkningar, diarré, snabb viktning, laktatacidos (se "Risk för laktatacidos" nedan) eller ketoacidosis. Ketoacidosis är ett tillstånd där ämnen som kallas ketonkroppar ansamlas i blodet, vilket kan leda till diabetisk prekoma. Symtomen är bland annat magont, snabb och djup andning, sömnlighet eller att din andedräkt får en annorlunda, fruktig lukt.
- om du någon gång har haft diabeteskoma (ketoacidosis).
- om du har en svår infektion såsom en infektion i lungan eller bronkerna eller i njuren. Svåra infektioner kan medföra njurbesvär, som kan göra att du löper risk att drabbas av laktatacidos (se "Varningar och försiktighet").
- om du har förlorat mycket vatten (uttorkning), t.ex. på grund av långvarig eller svår diarré, eller om du har kräcks flera gånger i rad. Uttorkning kan medföra njurbesvär, som kan göra att du löper risk att drabbas av laktatacidos (se "Varningar och försiktighet").
- om du behandlas för akut hjärtsvikt eller nyligen har genomgått en hjärtinfarkt, har allvarliga problem med blodcirkulationen, (såsom chock), eller har svårigheter att andas. Detta kan medföra en bristande tillförsel av syre till vävnaderna, och det kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").
- om du har leverbesvär.
- om du dricker för mycket alkohol antingen om du gör det varje dag eller endast periodvis (se avsnittet "Jentadueto med alkohol").

Ta inte Jentadueto om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker kontakta läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder Jentadueto:

- om du har typ 1-diabetes (din kropp bildar inte insulin). Jentadueto ska inte användas vid behandling av detta tillstånd.
- om du tar insulin eller ett läkemedel mot diabetes som kallas "sulfonureid", kan din läkare vilja minska din dos insulin eller sulfonureid när du tar någon av dem tillsammans med Jentadueto för att undvika lågt blodsocker (hypoglykemi).
- om du har eller har haft en sjukdom i bukspottkörteln.

Kontakta din läkare om du har symptom på akut pankreatit, såsom svår och ihållande magsmärta.

Om du får blåsor i huden kan det vara ett tecken på ett tillstånd som kallas bullös pemfigoid. Din läkare kan säga till dig att sluta ta Jentadueto.

Om du är osäker om något av ovanstående gäller dig, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Jentadueto.

Diabetiska hudproblem är en vanlig komplikation vid diabetes. Du bör följa de rekommendationer om hud- och fotvård du får av din läkare eller sjuksköterska.

Risk för laktatacidos

På grund av metformininnehållet kan Jentadueto orsaka den mycket sällsynta, men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos, i synnerhet om dina njurar inte fungerar som de ska. Risken för att utveckla laktatacidos är också förhöjd vid okontrollerad diabetes, svåra infektioner, långvarig fasta eller alkoholintag, uttorkning (se mer information nedan), leverproblem och tillstånd där en del av kroppen har minskad syretillförsel (bland annat akut svår hjärtsjukdom).

Om något av ovanstående gäller dig ska du tala med läkare för närmare anvisningar.

Sluta ta Jentadueto under en kortare tid om du har ett tillstånd som kan vara förknippat med uttorkning, så som kraftiga kräkningar, diarré, feber, exponering för värme eller om du dricker mindre vätska än normalt. Tala med läkare för närmare anvisningar.

Sluta ta Jentadueto och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus om du får något av symtomen på laktatacidos eftersom tillståndet kan leda till koma.

Symtomen på laktatacidos är bland annat:

- kräkningar
- buksmärta (magont)
- muskelkramper
- en allmän känsla av att inte må bra och uttalad trötthet
- svårt att andas
- sänkt kroppstemperatur och puls

Laktatacidos är ett akut medicinskt tillstånd som måste behandlas på sjukhus.

Om du ska genomgå en större operation måste du sluta ta Jentadueto under operationen och en viss tid efter den. Läkaren avgör när du måste sluta ta Jentadueto och när du ska börja ta det igen.

Under behandling med Jentadueto kommer läkaren att kontrollera din njurfunktion minst en gång om året eller oftare om du är äldre och/eller om din njurfunktion försämras.

Barn och ungdomar

Detta läkemedel rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 års ålder.

Andra läkemedel och Jentadueto

Om du behöver få en injektion i blodet med kontrastmedel som innehåller jod, till exempel i samband med röntgen eller datortomografi måste du sluta ta Jentadueto före eller vid tidpunkten för injektionen. Läkaren avgör när du måste sluta ta Jentadueto och när du ska börja ta det igen.

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Du kan behöva göra fler blodsocker- och njurfunktionstester, eller så kan läkaren behöva justera dosen av Jentadueto. Det är särskilt viktigt att du nämner följande:

- läkemedel som ökar urinproduktionen (diuretika)
- läkemedel som används för att behandla smärta och inflammation (NSAID-läkemedel och COX 2-hämmare, så som ibuprofen och celecoxib)
- vissa läkemedel för behandling av högt blodtryck (ACE-hämmare och angiotensin II-receptorantagonister).
- läkemedel som kan förändra mängden metformin i blodet, särskilt om du har nedsatt njurfunktion (t.ex. verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, crizotinib, olaparib).
- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Det är läkemedel som används vid kramper eller kronisk smärta.
- rifampicin. Det är ett antibiotikum som används för att behandla infektioner som tuberkulos.
- läkemedel som används vid behandling av sjukdomar med inflammation som astma och artrit (kortikosteroider).
- bronkdilaterare (β -sympatomimetika) som används vid behandling av astma.

- läkemedel som innehåller alkohol.

Jentadueto med alkohol

Undvik högt alkoholintag medan du tar Jentadueto eftersom alkohol kan öka risken för laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet").

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Du bör inte använda Jentadueto under graviditet. Det är inte känt om detta läkemedel är skadligt för det ofödda barnet.

Metformin utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Det är inte känt om linagliptin utsöndras i bröstmjolk. Rådfråga din läkare om du vill amma samtidigt som du använder detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Jentadueto har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Användning av Jentadueto tillsammans med läkemedel som kallas sulfonureider eller med insulin kan dock orsaka för låg blodsockerhalt (hypoglykemi), vilket kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner samt arbeta utan säkert fotfäste.

3. Hur du använder Jentadueto

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Dosering

Mängden Jentadueto du ska ta varierar beroende på ditt tillstånd och dosen du för närvarande tar av metformin och/eller separata tablettor av linagliptin och metformin. Din läkare kommer att berätta exakt vilken dos av detta läkemedel du ska ta.

Hur du ska ta detta läkemedel

- en tablett två gånger dagligen genom munnen enligt den dos din läkare förskrivit.
- i samband med måltid för att minska risken för magbesvär.

Du ska inte överskrida den maximala rekommenderade dagliga dosen på 5 mg linagliptin och 2 000 mg metforminhydroklorid.

Fortsätt att ta Jentadueto så länge som din läkare ordinerar det så att du kan ha fortsatt kontroll på ditt blodsocker. Din läkare kan förskriva detta läkemedel tillsammans med ett annat oralt diabetesläkemedel eller insulin. Kom ihåg att använda alla mediciner enligt läkarens anvisning för att uppnå det bästa resultatet för din hälsa.

Du bör fortsätta med din diet under behandlingen med Jentadueto och se till så att ditt kolhydratintag är jämnt fördelat under dagen. Om du är överviktig ska du fortsätta din kaloribegränsade kost enligt anvisningarna. Detta läkemedel ensamt orsakar troligen inte onormalt lågt blodsocker (hypoglykemi). När Jentadueto används med en sulfonureid eller med insulin kan dock lågt blodsocker förekomma och din läkare kan då minska dosen av din sulfonureid eller ditt insulin.

Om du har tagit för stor mängd av Jentadueto

Om du tar fler Jentadueto-tabletter än du ska, kan du få laktatacidos. Symtomen på laktatacidos är ospecifika såsom sjukdomskänsla eller illamående, kräkningar, magont med muskelkramper, allmän sjukdomskänsla med svår trötthet, och andningsbesvär. Ytterligare symtom är sänkt kroppstemperatur och hjärtrytm. **Om du får sådana symtom kan du behöva omedelbar sjukhusvård, eftersom laktatacidos kan leda till koma. Sluta genast att ta denna medicin och kontakta omedelbart läkare eller närmaste sjukhus (se avsnitt 2). Ta med dig läkemedelsförpackningen.**

Om du har glömt att ta Jentadueto

Om du glömmet att ta en dos, ta den så snart du kommer ihåg. Om det snart är dags för nästa dos ska du hoppa över den glömda dosen. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Ta aldrig två doser på samma gång (morgon eller kväll).

Om du slutar att ta Jentadueto

Fortsätt att ta Jentadueto tills din läkare säger att du ska sluta. Det är för att ha fortsatt kontroll på ditt blodsocker.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Vissa symtom kräver omedelbart medicinskt omhändertagande

Du ska sluta använda Jentadueto och omedelbart uppsöka läkare om du upplever följande symtom på lågt blodsocker (hypoglykemi): darrningar, svettningar, oro, dimsyn, stickningar i läpparna, blekhet, humörsvängningar eller förvirring. Hypoglykemi (frekvens: mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)) är en identifierad biverkning vid kombination av Jentadueto och sulfonureid och vid kombination av Jentadueto och insulin.

Jentadueto kan orsaka den mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare), men mycket allvarliga biverkningen laktatacidos (se avsnittet "Varningar och försiktighet"). Om detta händer dig måste du **sluta ta Jentadueto och genast kontakta läkare eller närmaste sjukhus** eftersom laktatacidos kan leda till koma.

Vissa patienter har fått inflammation i bukspottkörteln (pankreatit, sällsynt, kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare).

SLUTA ta Jentadueto och kontakta genast läkare om du märker någon av följande allvarliga biverkningar:

- Svår och ihållande smärta i buken (magen) som eventuellt strålar ut i ryggen, samt illamående och kräkningar, eftersom detta kan vara ett tecken på inflammation i bukspottkörteln (pankreatit).

Övriga biverkningar av Jentadueto omfattar:

Vissa patienter har upplevt allergiska reaktioner (frekvens: sällsynta) vilka kan vara allvarliga, inklusive väsande andning och andnöd (bronkiell hyperreaktivitet, frekvens: mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)). Vissa patienter har upplevt hudutslag (frekvens: mindre vanliga), nässelfeber (urtikaria, frekvens: sällsynta) samt svullnad i ansikte, läppar, tunga och hals som kan orsaka svårigheter att andas eller svälja (angioödem, frekvens: sällsynta). Om du får något av symtomen uppräknade ovan, sluta ta Jentadueto och kontakta din läkare omedelbart. Din läkare kan ordinera ett läkemedel för att behandla din allergiska reaktion och ett annat läkemedel för din diabetes.

Vissa patienter upplevde följande biverkningar när de använde Jentadueto:

- Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare): diarré, ökning av enzymet lipas i blodet, illamående
- Mindre vanliga: inflammation i näsa eller hals (nasofaryngit), hosta, aptitlöshet (minskad aptit), kräkningar, ökning av ett enzym i blodet (amylas), klåda (pruritus)
- Sällsynta: blåsbildning i huden (bullös pemfigoid)

Vissa patienter upplevde följande biverkningar när de använde Jentadueto tillsammans med insulin

- Mindre vanliga: rubbningar i leverfunktionerna, förstoppning.

Biverkningar vid användning av enbart metformin, som inte beskrivits för Jentadueto:

- Mycket vanliga: ont i magen.
- Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare): en metallisk smak i munnen (smakförändringar), sänkta eller låga nivåer av vitamin B12 i blodet (symtom kan vara extrem trötthet [utmattning], ömmande och röd tunga [glossit], domningar och stickningar [parestesi] eller blek eller gul hud). Läkaren kan ordna med vissa tester för att ta reda på orsaken till dina symtom eftersom några av dem även kan orsakas av diabetes eller bero på helt andra hälsoproblem.
- Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): hepatit (sjukdom i levern), hudreaktioner såsom hudrodnad (erytem).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Jentadueto ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på blister, burk och kartong efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturangivelser.

Blister: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Burk: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Använd inte detta läkemedel om förpackningen är skadad eller visar tecken på manipulering.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är linagliptin och metforminhydroklorid.
- Varje Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 850 mg metforminhydroklorid.
- Varje Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg linagliptin och 1 000 mg metforminhydroklorid.
- Övriga innehållsämnen är:
 - Tablettkärna: arginin, kopovidon, magnesiumstearat, majsstärkelse, kolloidal vattenfri kiseldioxid.
 - Filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), talk, propylenglykol.
Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmdragerade tabletter innehåller även röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).
Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg filmdragerade tabletter innehåller även röd järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Jentadueto 2,5 mg/850 mg är ovala, bikonvexa, ljusorange, filmdragerade tabletter (tabletter). De är präglade med "D2/850" på ena sidan och präglade med Boehringer Ingelheims logo på den andra.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg är ovala, bikonvexa, ljusrosa, filmdragerade tabletter (tabletter). De är präglade med "D2/1000" på ena sidan och präglade med Boehringer Ingelheims logo på den andra.

Jentadueto finns i perforerade endosblister med 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 och 120 x 1 filmdragerade tabletter och multiförpackningar innehållande 120 x 1 (2 kartonger med 60 x 1), 180 x 1 (2 kartonger med 90 x 1), 180 x 1 (3 kartonger med 60 x 1) och 200 x 1 (2 kartonger med 100 x 1) filmdragerade tabletter.

Jentadueto finns också i plastburkar med skruvlock av plast och en kiselgel som torkmedel. Burkarna innehåller 14, 60 eller 180 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucureşti
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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
Tfn: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.