

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

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

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

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

- patsientidel, kellel ravivastus metformiini monoterapiaga maksimaalse talutava annusega ei ole piisav;
- kombinatsioonis teiste diabeediravimitega, sh insuliiniga, patsientidel, kelle ravivastus metformiini ja nimetatud ravimitega ei ole piisav;
- patsientidel, kes juba kasutavad kombinatsiooni linagliptiin ja metformiin eraldi tablettidena. (saadaolevad andmed erinevate kombinatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Normaalse neerufunktsiooniga täiskasvanud patsiendid (GFR ≥ 90 ml/min)

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

Patsiendid, kellel monoterapiaga metformiini maksimaalse talutava annusega ei ole taganud piisavat kontrolli haiguse üle

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

Patsiendid, kes lähevad üle linagliptiini ja metformiini samaaegselt manustamiselt kombinatsioonile
Patsiendid, kes lähevad linagliptiini ja metformiini samaaegselt manustamiselt üle kombineeritud preparaadile, tuleb Jentadueto kasutamist alustada juba kasutatavast linagliptiini ja metformiini annusest.

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

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

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

Jentadueto annus peaks tagama linagliptiini annuse 2,5 mg kaks korda ööpäevas (5 mg ööpäevase koguannusena) ja metformiini annuse, mis on sarnane juba kasutatava annusega. Kui linagliptiini ja metformiinvesinikkloriidi kasutatakse kombinatsioonis insuliiniga, võib hüpoglükeemia riski vähendamiseks olla vajalik kasutada insuliini väiksemat annust (vt lõik 4.4).

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

Enne ravi alustamist metformiini sisaldavate ravimitega tuleb määrata glomerulaarfiltratsiooni kiirus (*glomerular filtration rate*, GFR) ja edaspidi vähemalt üks kord aastas. Patsientidel, kellel esineb suurenenud risk neerukahjustuse progresseerumiseks, samuti eakatel, tuleb neerufunktsiooni hinnata sagedamini, nt iga 3...6 kuu järel.

Patsientidel, kelle GFR on alla 60 ml/min, tuleb enne ravi alustamist metformiiniga üle vaadata riskitegurid, mis võivad suurendada laktatsidoosi riski (vt lõik 4.4).

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

Tabel 1. Annustamine neerukahjustusega patsientidel

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

Maksakahjustus

Jentaduetot ei ole toimeaine metformiini sisalduse tõttu soovitatav kasutada maksakahjustusega patsientidel (vt lõigud 4.3 ja 5.2). Maksakahjustusega patsientidel on Jentadueto kasutamise kliiniline kogemus vähenenud.

Lapsed

Kliinilises uuringus ei tõestatud efektiivsust lastel vanuses 10...17 aastat (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2). Seetõttu ei ole linagliptiiniga ravi lastel ega noorukitel soovitatav. Alla 10-aastastel lastel ei ole linagliptiini kasutamist uuritud.

Manustamisviis

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

Kõik patsiendid peavad ka edaspidi järgima neile sobivat ööpäevase jaotusega süsivesikute dieeti.

Ülekaalulised patsiendid peavad jätkama piiratud energiasisaldusega dieeti.

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Jentaduetot ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Hüpopglükeemia

Kui linagliptiin lisati sulfonüüluurea preparaadile ja metformiini baasravile, suurenes hüpopglükeemia esinemissagedus võrreldes platseebo korral täheldatud esinemissagedusega.

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

Hüpopglükeemiat pole tuvastatud linagliptiini ega metformiini ega linagliptiini/metformiini kombinatsioonravi kõrvaltoimena. Kliinilistes uuringutes oli hüpopglükeemia esinemissagedus väike ja sarnane nii patsientidel, kes võtsid linagliptiini kombinatsioonis metformiiniga, kui ka neil, kes võtsid ainult metformiini.

Laktatsidoos

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

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

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

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

Jodeeritud kontrastaine manustamine

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

Neerufunktsioon

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

Südamefunktsioon

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

Kirurgia

Ravi metformiiniga peab katkestama, kui operatsiooniks kasutatakse üld-, spinaal- või epiduraalanesteesiat. Ravi võib uuesti alustada mitte varem kui 48 tundi pärast operatsiooni või toidu

suukaudse manustamisega taasalustamist ning eeldusel, et neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne.

Eakad

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

Varem ohjatud 2. tüüpi suhkurtõvega patsientide kliinilise seisundi muutumine

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

Äge pankreatiit

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

Põieendpempfigoid

Linagliptiini võtvatel patsientidel on täheldatud põieendpempfigoidi juhte. Uuringus CARMELINA teatati põieendpempfigoidi juhtudest 0,2% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseebot saanud patsiendil. Põieendpempfigoidi kahtlusel tuleb Jentadueto kasutamine lõpetada.

B₁₂-vitamiin

Metformiin võib vähendada B₁₂-vitamiini sisaldust. B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemise risk suureneb koos metformiini annuse suurenemisega, ravi kestuse pikenedamisega ja/või B₁₂-vitamiini puudulikkust põhjustada võivate riskiteguritega patsientidel. B₁₂-vitamiini puudulikkuse (nt aneemia või neuropaatia) kahtluse korral tuleb jälgida B₁₂-vitamiini sisaldust seerumis. B₁₂-vitamiini puudulikkust põhjustada võivate riskiteguritega patsientidel võib olla vaja perioodiliselt jälgida B₁₂-vitamiini sisaldust. Metformiiniga ravi tuleb jätkata nii kaua, kui seda talutakse ja see ei ole vastunäidustatud, ning B₁₂-vitamiini puudulikkust tuleb kehtivate ravijuhendite kohaselt korrigeerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

Linagliptiin

Koostoimete hinnang in vitro

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

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

Koostoimete hinnang in vivo

Teiste ravimpreparaatide toimed linagliptiinile

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

Metformiin

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

Sulfonüüluurea preparaadid

Glibenklamiidi (gliburiidi) 1,75 mg annuse ühekordsel samaaegsel manustamisel linagliptiini 5 mg annuse farmakokineetika püsikontsentratsiooni tingimustes ei muutunud.

Ritonaviir

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

Rifampitsiin

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

Linagliptiini toimed teistele ravimpreparaatidele

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

Metformiin

Linagliptiini mitme ööpäevase 10 mg annuse samaaegne manustamine OCT substraadi metformiinvesinikkloriidi 850 mg annusega ei avaldanud tervetel uuritavatel olulist toimet metformiini farmakokineetikale. Seega ei ole linagliptiin OCT vahendatud transpordi inhibiitor.

Sulfonüüluurea preparaadid

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

Digoksiin

Linagliptiini mitme ööpäevase 5 mg annuse samaaegne manustamine digoksiini mitme 0,25 mg annusega ei avaldanud tervetel uuritavatel toimet digoksiini farmakokineetikale. Seega ei ole linagliptiin P-glükoproteiini vahendatud transpordi inhibiitor *in vivo*.

Varfariin

Linagliptiini mitu ööpäevast 5 mg annust ei mõjutanud ühe annusena manustatud CYP2C9 substraadi S(-)- ega R(+)-varfariini farmakokineetikat.

Simvastatiin

Tervetel uuritavatel avaldasid linagliptiini mitu ööpäevast annust minimaalset toimet tundliku CYP3A4 substraadi simvastatiini farmakokineetikale püsikontsentratsiooni tingimustes. Pärast linagliptiini supratherapeutilise annuse 10 mg samaaegset manustamist 40 mg simvastatiiniga ööpäevas 6 päeva jooksul suurenes simvastatiini plasma AUC 34% ja plasma C_{max} 10%.

Suukaudsed kontratseptiivid

5 mg linagliptiini samaaegne manustamine ei mõjuta levonorgestreeli ega etünnüülöstradioli farmakokineetikat püsikontsentratsiooni tingimustes.

Metformiin

Kombinatsioon, mille korral on vajalik ettevaatlik kasutamine

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

Mõned ravimpreparaadid võivad avaldada neerufunktsioonile mittesoovitavat toimet, mis võib suurendada laktatsidoosi riski, nt MSPVA-d, sh selektiivsed tsüklooksügenaas (COX) II inhibiitorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori antagonistid ja diureetikumid, eriti lingudiureetikumid. Kui alustatakse nende ravimite kasutamist või neid kasutatakse kombinatsioonis metformiiniga, on vajalik hoolikas neerufunktsiooni jälgimine.

Orgaanilised katioonide transporterid (Organic Cation Transporters, OCT)

Metformiin on transporterite OCT1 ja OCT2 substraat. Metformiini koosmanustamine:

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

Seetõttu tuleb olla ettevaatlik nende ravimite koosmanustamisel metformiiniga, seda eriti neerukahjustusega patsientidel, kuna metformiini kontsentratsioon plasmas võib suurened. Vajaduse korral võib kaaluda metformiini annuse kohandamist, kuna OCT inhibiitorid/indutseerijad võivad muuta metformiini efektiivsust.

Samaaegne kasutamine ei ole soovitatav

Alkohol

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

Jodeeritud kontrastaine

Jentaducto kasutamine tuleb enne piltuuringu protseduuri tegemist või nende ajaks katkestada ja mitte uuesti alustada enne, kui uuringust on möödunud vähemalt 48 tundi ning neerufunktsiooni on uuesti hinnatud ja see on stabiilne, vt lõigud 4.2 ja 4.4.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

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

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

Imetamine

Loomkatsed on näidanud nii metformiini kui ka linagliptiini eritumist imetavate rottide rinnapiima.

Metformiin eritub rinnapiima väikeses koguses. Ei ole teada, kas linagliptiin eritub rinnapiima.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine / mitte alustamine Jentaduetoga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

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

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

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

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

Tabel 2. Kliinilises uuringus ja turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed patsientidel, kes said ainult linagliptiini/metformiini (eraldi ravimitena või kombinatsioonis) või neid lisana muudele diabeedivastastele ravidele

Organsüsteemi klass Kõrvaltoime	Kõrvaltoime esinemissagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Nasofarüngiit	aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus (näiteks bronhide hüperreaktiivsus)	aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Hüpoglükeemia ¹	väga sage
Laktatsidoos [§]	väga harv
B ₁₂ -vitamiini sisalduse vähenemine / puudulikkus ^{§,†}	sage
Närvisüsteemi häired	
Maitsemeele häired [§]	sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Köha	aeg-ajalt
Seedetrakti häired	
Söögiisu vähenemine	aeg-ajalt
Kõhulahtisus	sage
Iiveldus	sage
Pankreatiit	harv [#]
Oksendamine	aeg-ajalt
Kõhukinnisus ²	aeg-ajalt
Kõhuvalu [§]	väga sage
Maksa ja sapiteede häired	
Maksafunktsiooni häired ²	aeg-ajalt
Hepatiit [§]	väga harv
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Angioödeem	harv
Urtikaaria	harv
Erüteem [§]	väga harv
Lööve	aeg-ajalt
Kihelus	aeg-ajalt
Põieendpempfigoid	harv [#]
Uuringud	
Amülaasi aktiivsuse suurenemine	aeg-ajalt
Lipaasi aktiivsuse suurenemine*	sage

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

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

§ Metformiini monoterapia korral tuvastatud kõrvaltoimed. Lisateave vt metformiini ravimi omaduste kokkuvõtte.

† Vt lõik 4.4

¹ Jentadueto ja sulfonüüluurea kombinatsiooni kasutamisel täheldatud kõrvaltoime

² Jentadueto ja insuliini kombinatsiooni täheldatud kõrvaltoime

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpoglükeemia

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

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

Muud kõrvaltoimed

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

Linagliptiini kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuring (CARMELINA)

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

Ravitud populatsioonis teatati rasketest hüpoglükeemia juhtudest (mille korral vajati abi) 3,0% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 3,1% platseebot saanud patsientidest. Enne uuringu algust sulfonüüluureat kasutanud patsientidel esines rasket hüpoglükeemiat 2,0% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 1,7% platseebot saanud patsientidest. Enne uuringu algust insuliini kasutanud patsientidel esines rasket hüpoglükeemiat 4,4% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 4,9% platseebot saanud patsientidest.

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

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

Lapsed

Kokkuvõttes oli 2. tüüpi suhkurtõvega 10...17-aastastel lastel tehtud kliinilistes uuringutes linagliptiini ohutusprofiil sarnane täiskasvanute populatsioonis täheldatuga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Linagliptiin

Tervetel uuritavatel tehtud kontrollitud kliinilistes uuringutes ei seostatud linagliptiini üksikannuseid kuni 600 mg (vastab 120 kordsele soovitatavale annusele) annusest sõltuvate kõrvaltoimetega. Üle 600 mg annustega puudub kasutamiskogemus inimestel.

Metformiin

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

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Linagliptiin

Toimemehhanism

Linagliptiin inhibeerib ensüümi DPP-4 (dipeptidüülpeptidaas-4), mis osaleb inkretiinhormoonide GLP-1 ja GIP (glükagooni sarnane peptiid-1 [*glucagon-like peptide-1*], glükoossõltuv insulintroopne polüpeptiid [*glucose-dependent insulintropic polypeptide*]) inaktivatsioonis. Need hormoonid lagundatakse kiiresti ensüümi DPP-4 toimel. Mõlemad inkretiinhormoonid on seotud glükoosi homeostaasi füsioloogilise regulatsiooniga. Inkretiine sekreteeritakse väikeses baaskoguses kogu ööpäeva jooksul ning nende tase tõuseb kohe pärast söömist. GLP-1 ja GIP suurendavad insuliini biosünteesi ja sekretsiooni pankrease beetarakkudes nii normaalse kui ka suurenenud vere glükoosisisalduse korral. Lisaks vähendab GLP-1 glükagooni sekretsiooni pankrease alfarakkudest, mille tulemusena väheneb glükoosi tootmine maksas. Linagliptiin seondub pöörduval viisil väga tõhusalt DPP-4-ga ja põhjustab seega aktiivse inkretiini aktiivsuse püsiva suurenemise ja toime pikendamise. Linagliptiin suurendab glükoossõltuval moel insuliini sekretsiooni ja vähendab glükagooni sekretsiooni, põhjustades glükoosi homeostaasi üldise paranemise. Linagliptiin seondub selektiivselt DPP-4-ga ja omab selle suhtes > 10 000-kordset selektiivsust võrreldes DPP-8 või DPP-9 aktiivsusega *in vitro*.

Metformiin

Toimemehhanism

Metformiinvesinikkloriid on antihüperglükeemiliste toimetega biguaanid, mis vähendab nii plasma baas- kui ka postprandiaalset glükoosisisaldust. See ei stimuleeri insuliini sekretsiooni, mistõttu ei tekita ka hüperglükeemiat.

Metformiinvesinikkloriid võib toimida 3 mehhanismi kaudu:

- 1) glükoositootmise vähendamine maksas, inhibeerides glükoneogeneesi ja glükogenolüüsi;
- 2) lihases insuliinitundlikkuse suurendamine, parandades glükoosi perifeerset omandamist ja selle kasutamist
- 3) ja glükoosi soolest imendumise aeglustamine.

Metformiinvesinikkloriid stimuleerib intratsellulaarset glükogeenisünteesi, toimides glükogeeni süntaasile.

Metformiinvesinikkloriid suurendab kõigi seni teadaolevate membraani glükoositransporterite (*glucose transporter*, GLUT) transpordivõimet.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Linagliptiin täiendava ravimina lisaks ravile metformiiniga

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

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

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

	Platseebo	Linagliptiin 5 mg üks kord ööpäevas¹	Metformiinvesinikkloriid 500 mg kaks korda ööpäevas	Linagliptiin 2,5 mg kaks korda ööpäevas¹ + metformiinvesinikkloriid 500 mg kaks korda ööpäevas	Metformiinvesinikkloriid 1000 mg kaks korda ööpäevas	Linagliptiin 2,5 mg kaks korda ööpäevas¹ + metformiinvesinikkloriid 1000 mg kaks korda ööpäevas
HbA_{1c} (%)						
Patsientide arv	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Uuringueelne väärtus (keskmine)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Muutus uuringueelse väärtusega võrreldes (kohandatud keskmine)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Erinevus platseebost (kohandatud keskmine) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9; -0,3)	-0,8 (-1,0; -0,5)	-1,3 (-1,6; -1,1)	-1,2 (-1,5; -0,9)	-1,7 (-2,0; -1,4)
Patsientide hulk (n, %), kes saavutasid HbA _{1c} väärtuse < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Hädaabiravi saanud patsiendid (%)	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Patsientide arv	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Uuringueelne väärtus (keskmine)	203	195	191	199	191	196
Muutus uuringueelse väärtusega võrreldes (kohandatud keskmine)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Erinevus platseebost (kohandatud keskmine) (95% CI)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

¹ Linagliptiini ööpäevane koguannus on võrdne 5 milligrammiga.

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

Kaks korda ööpäevas manustatava 2,5 mg linagliptiini efektiivsus ja ohutus võrrelduna 5 mg manustamisega üks kord ööpäevas kombinatsioonis metformiiniga patsientidel, kelle glükeemiline kontroll oli metformiiniga monoterapias ebapiisav, hinnati 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. Linagliptiin 5 mg üks kord ööpäevas ja 2,5 mg kaks korda ööpäevas

andis HbA_{1c} võrreldava (CI: -0,07; 0,19) olulise vähenemise -0,80% (uuringueelselt väärtuselt 7,98%) ja platseeboga võrreldes -0,74% (algväärtuselt 7,96%). Hüpoglükeemia esinemissagedus linagliptiiniga ravitud patsientidel oli sarnane platseeborühmas täheldatuga. Kehakaal ei olnud rühmiti oluliselt erinev.

Linagliptiin täiendava ravimina lisaks metformiini ja sulfonüüluurea preparaadi kombineeritud ravile

24-nädalane platseebokontrolliga uuring viidi läbi 5 mg linagliptiini ja platseebo efektiivsuse ja ohutuse võrdlemiseks patsientidel, kelle haigus ei olnud küllaldaselt ravitud metformiini ja sulfonüüluurea preparaadi kombinatsiooniga. Võrreldes HbA_{1c} keskmise uuringueelse väärtusega 8,14% parandas linagliptiin oluliselt HbA_{1c} väärtust (platseeboga võrreldes -0,62% muutus). Linagliptiiniga saavutati oluline paranemine ka patsientide arvus, kes saavutasid HbA_{1c} sihteesmärgi < 7,0% (31,2% linagliptiini rühmas versus 9,2% platseeborühmas), ja saavutati ka paastuplasma glükoosisalduse (FPG) -12,7 mg/dl vähenemine võrreldes platseeborühmas täheldatuga. Kehakaal ei olnud rühmiti oluliselt erinev.

Linagliptiin täiendava ravimina lisaks ravile metformiini ja empaglifloosiini kombinatsiooniga

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

Linagliptiin kombinatsioonis metformiini ja insuliiniga

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

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

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

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

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

Nii metformiini kui foonravina baasinsuliini kasutavate 2. tüüpi suhkurtõvega eakate (70-aastased ja vanemad) andmete koondanalüüs (n = 183) näitas linagliptiini ja metformiini kombinatsiooni lisamisest insuliinile HbA_{1c} parameetrite olulist paranemist -0,81%-lise (CI: -1,01; -0,61) kohandatud keskmise

muutusega uuringueelsest väärtusest (HbA_{1c} keskmine uuringueelne väärtus 8,13%) võrreldes platseebo ja metformiini kombinatsiooni lisamisega insuliinile.

Linagliptiini kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuring (CARMELINA)

CARMELINA oli randomiseeritud uuring, milles osales 6979 patsienti, kellel oli 2. tüüpi suhkurtõbi ja suurenenud KV risk, mida tõendas kinnitatud makrovaskulaarse või neeruhaiguse anamnees, ning keda raviti 5 mg linagliptiiniga (3494) või platseeboga (3485), mis lisati HbA_{1c}, KV riskitegurite ja neeruhaiguse piirkondlike sihtväärtuste kohasele standardravile. Uuringupopulatsioon hõlmas 1211 (17,4%) patsienti vanuses ≥ 75 aastat ja 4348 (62,3%) neerukahjustusega patsienti. Ligikaudu 19%-l populatsioonist oli eGFR ≥ 45... < 60 ml / min / 1,73 m², 28%-l populatsioonist oli eGFR ≥ 30... < 45 ml / min / 1,73 m² ja 15%-l oli eGFR < 30 ml / min / 1,73 m². Uuringueelne keskmine HbA_{1c} oli 8,0%.

Uuringu eesmärk oli näidata esmase kardiovaskulaarse tulemusnäitaja (kardiovaskulaarse surma või esmakordse, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti (MI) või mitteletaalse lõppega insuldi koondnäitaja [3P-MACE]) mittehalemust. Renaalne koondtulemusnäitaja oli määratletud renaalse surma või püsiva lõppstaadiumis neeruhaiguse või eGFR-i püsiva vähenemisega 40% või rohkem.

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

Tabel 4. Kardiovaskulaarsed ja renaalsed tulemusnäitajad ravirühmade kaupa uuringus CARMELINA

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

* PA = patsientaasta

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

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

Linagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse uuring (CAROLINA)

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

Uuringu eesmärk oli näidata esmase kardiovaskulaarse tulemusnäitaja (kardiovaskulaarse surma või esmakordse, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti (MI) või mitteletaalse lõppega insuldi koondnäitaja [3P-MACE]) mittehalmvõrreldust.

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

Tabel 5. Olulised kardiovaskulaarsed tüsistused ja suuremus rahvirühmade kaupa uuringus CAROLINA

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

* PA = patsientaasta

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

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

Metformiin

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

- kõigi suhkurtõvega seotud tüsistuste absoluutse riski oluline vähenemine metformiini rühmas (29,8 sündmust 1000 patsientaasta kohta) võrreldes ainult dieediga (43,3 sündmust 1000 patsientaasta kohta), $p = 0,0023$, ja võrreldes sulfonüüluurea preparaadi ja insuliini monoterapia rühmadega (40,1 sündmust 1000 patsientaasta kohta), $p = 0,0034$;
- igasuguse suhkurtõvega seotud suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiini rühmas 7,5 sündmust 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi rühmas 12,7 sündmust 1000 patsientaasta kohta, $p = 0,017$;
- üldise suremuse absoluutse riski oluline vähenemine: metformiini rühmas 13,5 sündmust 1000 patsientaasta kohta võrreldes ainult dieediga, mille korral esines 20,6 sündmust 1000 patsientaasta kohta ($p = 0,011$) ja võrreldes kombineeritud sulfonüüluurea preparaadi ja insuliini monoterapia rühmadega, milles esines 18,9 sündmust 1000 patsientaasta kohta ($p = 0,021$);
- müokardiinfarkti absoluutse riski oluline vähenemine: metformiini rühmas 11 sündmust 1000 patsientaasta kohta, ainult dieedi rühmas 18 sündmust 1000 patsientaasta kohta ($p = 0,01$).

Lapsed

Empaglifloosiini 10 mg annuse (annuse võimaliku suurendamisega 25 mg-ni) või linagliptiini 5 mg annuse üks kord ööpäevas manustamise kliinilist efektiivsust ja ohutust 2. tüüpi suhkurtõvega lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat on 26 nädala jooksul uuritud topeltpimedas randomiseeritud, platseebokontrolliga, paralleelrühmadega uuringus (DINAMO); topeltpimedada aktiivse ravi ohutusuuringu jätkuperiood kestis kuni 52 nädalat. Lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele said 91% uuringu osalenud patsientidest foonravi metformiiniga.

Uuringu alguses oli keskmine HbA1c 8,03%. Ravi linagliptiini 5 mg annusega ei toonud kaasa HbA1c olulist paranemist. HbA1c kohandatud keskmise muutuse hindamisel pärast 26 nädalat oli ravierinevus linagliptiini ja platseebo võrdluses -0,34% (95% CI -0,99; 0,30; $p = 0,2935$). HbA1c kohandatud keskmine muutus võrreldes uuringu algusega oli linagliptiiniga ravitud patsientidel 0,33% ja platseebot saanud patsientidel 0,68% (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Jentadueto 2,5/1000 mg manustamisel toiduga linagliptiini üldekspositsiooni ei muutunud. Samuti ei mõjutanud toit metformiini AUC-d, kuid toiduga manustamisel vähenes metformiini keskmine tippkontsentratsioon seerumis 18%. Metformiini manustamisel täis kõhuga täheldati seerumis tippkontsentratsiooni saavutamise hilinemist 2 tunni võrra. Need muutused ei ole tõenäoliselt kliiniliselt olulised.

Järgnev peegeldab Jentadueto üksikute toimeainete farmakokineetilisi omadusi.

Linagliptiin

Linagliptiini farmakokineetikat on põhjalikult iseloomustatud tervetel vabatahtlikel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Pärast 5 mg annuse suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele või patsientidele imendus linagliptiin kiiresti, saavutades plasmas tippkontsentratsiooni (T_{max} -i mediaan) 1,5 tundi pärast manustamist.

Linagliptiini kontsentratsioonid plasmas vähenevad kolmefaasiliselt, terminaalne poolväärtusaeg on pikk (pikem kui 100 tundi), mis on valdavalt seotud linagliptiini küllastuva tugeva seondumisega DPP-4 ensüümiga ning mis ei põhjusta toimeaine kuhjumist. Linagliptiini akumulatsiooni efektiivne poolväärtusaeg, määratuna 5 mg linagliptiini korduvate annuste suukaudse manustamise korral, on ligikaudu 12 tundi. Pärast 5 mg linagliptiini manustamist üks kord ööpäevas saavutati stabiilne kontsentratsioon plasmas kolmanda annuse manustamisel. Linagliptiini plasma AUC suurenes ligikaudu 33% pärast 5 mg annuste korduvat manustamist võrreldes esimese annusega. Linagliptiini AUC intra- ja interindividuaalsed variatsioonikoefitsiendid olid väikesed (vastavalt 12,6% ja 28,5%). Linagliptiini kontsentratsioonist sõltuva seondumise tõttu DPP-4 ensüümiga on linagliptiini

farmakokineetika mittelineaarne (koguekspositsiooni põhjal). Linagliptiini kogu AUC suurenes plasmas vähem kui annusega proportsionaalselt, samas kui seondumata osa AUC suurenes ligikaudu annusega proportsionaalselt. Linagliptiini farmakokineetika oli üldiselt sarnane tervetel uuritavatel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Imendumine

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Pärast [¹⁴C] linagliptiini suukaudset manustamist tervetele uuritavatele eritus ligikaudu 85% radioaktiivsusest roojaga (80%) või uriiniga (5%) 4 ööpäeva jooksul pärast manustamist. Püsikontsentratsiooni tingimustes oli kliirens neerude kaudu ligikaudu 70 ml/min.

Neerukahjustus

Püsikontsentratsiooni tingimustes oli linagliptiini ekspositsioon kerge neerukahjustusega patsientidel võrreldav tervete patsientidel täheldatuga. Mõõduka neerukahjustuse korral täheldati kontrollrühmaga võrreldes ekspositsiooni ligikaudu 1,7-kordset suurenemist. 2. tüüpi suhkurtõvega ja raske neerukahjustusega patsientidel suurenes ekspositsioon ligikaudu 1,4 korda võrreldes 2. tüüpi suhkurtõve ja normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Linagliptiini AUC püsikontsentratsiooni tingimustes on lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel eeldatavalt võrreldav mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsientidel täheldatuga. Lisaks sellele ei eeldata linagliptiini eritumist kliiniliselt olulisel määral hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsiga. Neerukahjustusega patsientidel ei soovitata linagliptiini annust kohandada, mistõttu võib linagliptiini kasutamist jätkata eraldi tabletina samas ööpäevases 5 mg annuses, kui Jentadueto kasutamine neerukahjustuse ilmnemisel katkestatakse.

Maksakahjustus

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

Kehamassi indeks (KMI)

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

Sugu

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

Eakad

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

Lapsed

Laste 2. faasi uuringus uuriti 1 mg ja 5 mg linagliptiini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat 2. tüüpi suhkurtõvega lastel ja noorukitel vanuses ≥ 10 ... < 18 aastat. Täheldatud farmakokineetilised ja farmakodünaamilised vastused olid samasugused nagu täiskasvanud patsientidel. DPP-4 inhibeerimisel minimaalse kontsentratsiooni tingimustes toimis linagliptiin 5 mg annus paremini kui 1 mg annus (72% vs. 32%, $p = 0,0050$) ning tagas HbA_{1c} arvuliselt suurema kohandatud keskmise vähenemise võrreldes uuringueelsete näitajatega (-0,63% vs. -0,48%, statistiliselt ebaoluline). Tulenevalt andmekogumi piiratud iseloomust tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Laste III faasi uuringus uuriti linagliptiini 5 mg annuse farmakokineetikat ja farmakodünaamikat (HbA_{1c} muutus võrreldes uuringu algusega) 2. tüüpi suhkurtõvega lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat. Ekspositsiooni ja ravivastuse täheldatud suhe oli lastel ja täiskasvanud patsientidel üldiselt võrreldav, kuid lastel oli ravimi toime siiski hinnanguliselt väiksem. Linagliptiini suukaudsel manustamisel saavutatud ekspositsioon jäi täiskasvanud patsientidel täheldatud vahemikku. Poolteist tundi pärast manustamist täheldatud minimaalsete kontsentratsioonide geomeetriline keskmine ja kontsentratsioonide geomeetriline keskmine (kontsentratsioon ligikaudu t_{\max} -i ajal) püsikontsentratsiooni tingimustes olid vastavalt 4,30 nmol/l ja 12,6 nmol/l. Täiskasvanud patsientidel olid vastavad kontsentratsioonid plasmas 6,04 nmol/l ja 15,1 nmol/l.

Rass

Rass ei omanud olulist toimet linagliptiini kontsentratsioonidele plasmas, tuginedes olemasolevate farmakokineetika andmete analüüsile, millesse kaasati europiidset, Ladina-Ameerika, Aafrika ja Aasia päritolu patsientide andmed. Lisaks sellele leiti linagliptiini farmakokineetilised omadused olevat sarnased vastavates I faasi uuringutes Jaapani, Hiina ja europiidset päritolu tervetel uuritavatel ja afroameerika päritolu 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel.

Metformiin

Imendumine

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

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

Metformiinvesinikkloriidi soovitatavate annuste ja manustamisskeemide juures saavutatakse püsikontsentratsioonid 24 kuni 48 tunni jooksul ning need on tavaliselt väiksemad kui 1 $\mu\text{g/ml}$. Kontrollitud kliinilistes uuringutes ei ületanud metformiinvesinikkloriidi maksimaalsed kontsentratsioonid plasmas (C_{\max}) 5 $\mu\text{g/ml}$ ka maksimaalsete annuste puhul.

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Metformiinvesinikkloriid eritub muutumatul kujul uriiniga. Inimestel ei ole leitud metaboliite.

Eritumine

Metformiinvesinikkloriidi kliirens neerude kaudu on > 400 ml/min, näidates seda, et metformiinvesinikkloriid eritub glomerulaarfiltratsiooni ja tubulaarse sekretsiooni teel. Suukaudse manustamise järel on näiline terminaalne eritumise poolväärtusaeg ligikaudu 6,5 tundi. Neerufunktsiooni häire korral kliirens neerude kaudu aeglustub proportsionaalselt kreatiniini kliirensiga ja seega pikeneb ka eritumise poolväärtusaeg, põhjustades metformiinvesinikkloriidi sisalduse suurenemist plasmas.

Lapsed

Üksikannuse uuring: pärast 500 mg metformiini ühekordse annuse manustamist on lastel täheldatud tervete täiskasvanutega sarnast farmakokineetilist profiili.

Mitme annuse uuring: andmed on piiratud ühe uuringuga. Pärast 500 mg annuse korduvat manustamist kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul vähenes lastel maksimaalne kontsentratsioon plasmas (C_{max}) ja süsteemne ekspositsioon (AUC_{0-t}) vastavalt ligikaudu 33% ja 40% võrreldes suhkurtõvega täiskasvanud patsientidega, kellele 14 päeva jooksul manustati korduvalt 500 mg annus metformiinvesinikkloriidi kaks korda ööpäevas. Kuna annus tiitritakse individuaalselt vastavalt glükeemilisele kontrollile, on sellel leiul piiratud kliiniline tähtsus.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Linagliptiin koos metformiiniga

Kuni 13 nädala pikkused üldise toksilisuse uuringud rottidel tehti linagliptiini ja metformiini samaaegsel manustamisel. Ainus linagliptiini ja metformiini vahel täheldatud koostoime oli kehakaalu tõusu vähenemine. Ühtegi täiendava aditiivse toksilisuse juhtu linagliptiini ja metformiini kombinatsiooniga ei täheldatud AUC ekspositsioonide puhul, mis olid vastavalt kuni 2 ja 23 korda suuremad kui AUC inimestel.

Tiinetel rottidel tehtud embrüofetaalse arengu uuring ei näidanud linagliptiini ja metformiini samaaegsele manustamisele omistatud teratogeenseid toimeid AUC puhul, mis oli vastavalt kuni 4 ja 30 korda suuremad kui AUC inimestel.

Linagliptiin

Linagliptiini korduvate annuste puhul, kui AUC on rohkem kui 300 korda suurem kui AUC inimestel, on maks, neerud ja seedetrakt hiirtel ja rottidel peamised toksilisuse sihtorganid.

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

Linagliptiini ja selle põhimetaboliidi puhul ei esinenud genotoksilisust.

Suukaudse manustamisega 2-aastastes kartsinogeensuse uuringutes rottidel ja hiirtel ei täheldatud rottidel ega emashiirtel tõendeid kartsinogeensuse kohta. Suurima annuse juures (> 200 korda suurem kui AUC inimestel) esinenud oluliselt suuremat pahaloomuliste lümfoomide riski ainult emashiirtel ei peetud inimeste jaoks oluliseks (selgitus: äärmiselt varieeruva foonesisinemissageduse tõttu ei olnud

tegemist raviga seotud muutusega). Neile uuringutele tuginedes pole kartsinogeenseid toimeid inimestel oodata.

Fertiilsuse, varase embrüonaalse arengu ja teratogeensuse puhul oli rottidel täheldatava kahjuliku toimet annusega (*no observed adverse effect level*, NOAEL) saavutatav AUC > 900 korda suurem kui inimestel täheldatu. Ema, embrüofetaalse ja järglaste toksilisuse puhul oli rottidel NOAEL-iga saavutatav AUC 49 korda suurem kui inimestel. Küülikutel ei täheldatud teratogeenseid toimeid annustega, mille puhul oli AUC > 1000 korda suurem kui inimestel. Embrüofetaalse toksilisuse puhul oli küülikutel NOAEL-iga saavutatud AUC 78 korda suurem kui inimestel ja ema toksilisuse korral 2,1 korda suurem kui inimestel. Seega peetakse vähetõenäoliseks, et linagliptiin mõjutab terapeutiliste ekspositsioonide korral inimeste reproduksiooni.

Metformiin

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Arginiin

Kopovidoon

Magneesiumstearaat

Maisitärklis

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Jentadueto 2,5 mg / 850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Talk

Kollane raudoksiid (E172)

Punane raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

Jentadueto 2,5 mg / 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E171)

Talk

Punane raudoksiid (E172)

Propüleenglükool

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Blister

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pudel

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- Pakendid, milles on 10×1 , 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 98×1 , 100×1 või 120×1 õhukese polümeerikattega tablett, ja mitmikpakendid, mis sisaldavad 120 (2 pakendit 60×1), 180 (2 pakendit 90×1), 180 (3 pakendit 60×1) ja 200 (2 pakendit 100×1) õhukese polümeerikattega tabletti, mis on alumiiniumfooliumiga kaetud polüvinüülkloriidist/polüklorotrifluoroetüleenist/polüvinüülkloriidist koosnevas perforeeritud üksikannuselises blistris.
- Kõrgtihedast polüetüleenist (*high-density polyethylene*, HDPE) pudel keeratava plastkorgi, isolatsioonikihi (alumiiniumpolüestrist fooliumlaminaat) ja ränidioksiidgeelist kuivatusainega. Pakendis 14, 60 ja 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Jentaducto 2,5 mg / 850 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Jentaducto 2,5 mg / 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20. juuli 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

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

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

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

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Saksamaa

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
14 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
30 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
56 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
84 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
90 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
98 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
100 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
120 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Jentadueto 2,5 mg / 850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKEND – VAHEPAKEND ILMA RIIGIKOHASE TEABETA – 2,5 MG / 850 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett. Mitmikpakendi komponent, mitte eraldi müümiseks
90 × 1 õhukese polümeerikattega tablett. Mitmikpakendi komponent, mitte eraldi müümiseks
100 × 1 õhukese polümeerikattega tablett. Mitmikpakendi komponent, mitte eraldi müümiseks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg / 850 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISSILT – KEERATUD LÄBIPAISTVASSE FOOLIUMISSE – KOOS RIIGIKOHASE TEABEGA - 2,5 MG / 850 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend sisaldab 2 pakendit, igas pakendis 60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
Mitmikpakend sisaldab 2 pakendit, igas pakendis 90 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
Mitmikpakend sisaldab 2 pakendit, igas pakendis 100 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
Mitmikpakend sisaldab 3 pakendit, igas pakendis 60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg / 850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

BLISTRITE KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
14 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
28 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
30 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
56 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
84 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
90 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
98 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
100 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
120 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Jentaducto 2,5 mg / 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKEND – VAHEPAKEND ILMA RIIGIKOHASE TEABETA – 2,5 MG / 1000 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett. Mitmikpakendi komponent, mitte eraldi müümiseks
90 × 1 õhukese polümeerikattega tablett. Mitmikpakendi komponent, mitte eraldi müümiseks
100 × 1 õhukese polümeerikattega tablett. Mitmikpakendi komponent, mitte eraldi müümiseks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg / 1000 mg

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MITMIKPAKENDI VÄLISSILT – KEERATUD LÄBIPAISTVASSE FOOLIUMISSE – KOOS RIIGIKOHASE TEABEGA - 2,5 MG / 1000 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Mitmikpakend sisaldab 2 pakendit, igas pakendis 60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
Mitmikpakend sisaldab 2 pakendit, igas pakendis 90 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
Mitmikpakend sisaldab 2 pakendit, igas pakendis 100 × 1 õhukese polümeerikattega tablett
Mitmikpakend sisaldab 3 pakendit, igas pakendis 60 × 1 õhukese polümeerikattega tablett

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg / 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISKARP JA SILT – HDPE PUDEL (17 JA 18 KEHTIVAD AINULT KARBILE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

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

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentaducto 2,5 mg / 850 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-võõtkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
VÄLISKARP JA SILT – HDPE PUDEL (17 JA 18 KEHTIVAD AINULT KARBILE)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jentadueto 2,5 mg / 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
linagliptinum / metformini hydrochloridum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

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

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Jentadueto
2,5 mg / 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Jentadueto ja milleks seda kasutatakse

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

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

Kuidas Jentadueto toimib

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

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

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

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

2. Mida on vaja teada enne Jentadueto võtmist

Jentaduetot ei tohi võtta

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

Sümptomite hulka kuuluvad kõhuvalu, kiire ja sügav hingamine, unisus või ebataoline puuviljalõhnaline hingeõhk;

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Jentadueto võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

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

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

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

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

Suhkurtõve sagedaseks tüsistuseks on diabeetilised nahaprobleemid. Teil soovitatakse järgida arsti või meditsiiniõe poolt teile antavaid naha- ja jala hooldussoovitusi.

Laktatsidoosi risk

Jentadueto koostisesse kuuluva metformiini tõttu võib ravim põhjustada väga harva esinevat, kuid väga tõsist tüsistust nimega laktatsidoos, seda eelkõige juhul, kui teie neerud ei tööta korralikult. Laktatsidoosi tekkeriski suurendavad ka ravile allumatu suhkurtõbi, rasked infektsioonid, pikaajaline paastumine või alkoholi tarvitamine, dehüdratsioon (vt lisateave allpool), maksaprobleemid ja mis tahes haigusseisundid, mille puhul on mõne kehaosa hapnikuga varustatus vähenenud (nt äge raske südamehaigus).

Kui mõni eelpool nimetatust kehtib teie kohta, pidage lisateabe saamiseks nõu oma arstiga.

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

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

Laktatsidoosi sümptomid on muu hulgas:

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

Laktatsidoos on meditsiiniliselt raske seisund, mida tuleb ravida haiglas.

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

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

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta. Lastel ja noorukitel vanuses 10...17 aastat ei ole ravim efektiivne. Ei ole teada, kas see ravim on alla 10-aastastel lastel kasutamisel ohutu ja efektiivne.

Muud ravimid ja Jentadueto

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

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

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

Jentadueto koos alkoholiga

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

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge kasutage Jentaduetot, kui olete rase. Ei ole teada, kas Jentadueto on lootele kahjulik.

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Jentadueto kasutamine kombinatsioonis sulfonüüluurea rühma ravimite või insuliiniga võib põhjustada liiga vähest veresuhkru sisaldust (hüpoglükeemiat), mis võib mõjutada teie võimet juhtida autot ja kasutada masinaid või töötada ilma kindla jalgealuseta.

3. Kuidas Jentaduetot võtta

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

Kui palju võtta

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

Kuidas seda ravimit võtta

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

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

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

Jentadueto ravi ajal tuleb jätkata dieedi pidamist ja hoolikalt jälgida, et süsivesikute tarbimine oleks päeva jooksul võrdselt jaotatud. Kui olete ülekaaluline, siis jätkake juhiste kohast piiratud energiasisaldusega dieeti. On vähetõenäoline, et see ravim üksi põhjustab veresuhkru ebanormaalselt väikest sisaldust (hüpoglükeemiat). Jentadueto kasutamisel koos sulfonüüluurea preparaadi või insuliiniga võib tekkida madal veresuhkur ja teie arst võib vähendada teie sulfonüüluurea või insuliini annust.

Kui te võtate Jentaduetot rohkem, kui ette nähtud

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

Kui te unustate Jentaduetot võtta

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

Kui te lõpetate Jentadueto võtmise

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Mõnede sümptomite korral on vajalik kohene meditsiiniabi

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

Jentadueto võib põhjustada väga harva (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st) esinevat, kuid väga tõsist kõrvaltoimet, mida nimetatakse laktatsidoosiks (vt lõik „Hoiatused ja ettevaatusabinõud”). Kui see juhtub, peate te **lõpetama Jentadueto võtmise ja võtma ühendust arsti või lähima haiglaga**, kuna laktatsidoos võib viia kooma tekkeni.

Mõnel patsiendil on esinenud kõhunäärmepõletikku (pankreatiit; esinemissagedus harv, võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st).

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

- tugev ja püsiv kõhuvalu (mao piirkonnas), mis võib kiirguda selga, kuid ka iiveldus ja oksendamine, sest need võivad olla kõhunäärmepõletiku (pankreatiidi) nähud.

Jentadueto muud kõrvaltoimed on muu hulgas järgmised

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

Mõnel patsiendil on Jentadueto võtmisel esinenud alljärgnevaid kõrvaltoimeid:

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

Mõnel Jentaduetot koos insuliiniga kasutaval patsiendil on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

- aeg-ajalt: maksafunktsiooni häired, kõhukinnisus.

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

- väga sage: kõhuvalu;

- sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st): metallimaitse suus (maitsemeele häired), B₁₂-vitamiini sisalduse vähenemine või väike sisaldus veres (sümptomid võivad olla muu hulgas äärmuslik väsimus, valulik ja punetav keel (glossiit), torkimistunne (paresteesia) ning hele või kollane nahk). Arst võib teile teha sümptomite põhjuste väljaselgitamiseks analüüse, sest mõnda sümptomit võib põhjustada suhkurtõbi või mõni muu mitteseotud terviseprobleem;
- väga harv (võib esineda kuni 1 kasutajal 10 000-st): hepatiit (probleem maksaga), nahaärritused nagu näiteks nahapunetus (erüteem).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jentaduetot säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Blister: Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Pudel: Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jentadueto sisaldab

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

Kuidas Jentadueto välja näeb ja pakendi sisu

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

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

Jentaducto on saadaval perforeritud üksikannuselistes blistrites, milles on 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 või 120 × 1 õhukese polümeerikattega tablett, ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 120 × 1 (2 pakendit 60 × 1), 180 × 1 (2 pakendit 90 × 1), 180 × 1 (3 pakendit 60 × 1) ja 200 × 1 (2 pakendit 100 × 1) õhukese polümeerikattega tabletti.

Jentaducto on saadaval ka keeratava plastkorgi ja ränidioksiidgeelist kuivatusainega plastpudelites. Pudelid sisaldavad 14, 60 või 180 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Saksamaa

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко.
КГ - 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 Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud {KK/AAAA}.

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