

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti).

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Soikea, kaksoiskupera, vaaleanoranssi kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 19,2 mm × 9,4 mm, jossa toisella puolella painettu merkintä ”D2/850” ja toisella puolella yhtiön logo.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Soikea, kaksoiskupera, hennon vaaleanpunainen kalvopäällysteinen tabletti, kooltaan 21,1 mm × 9,7 mm, jossa toisella puolella painettu merkintä ”D2/1 000” ja toisella puolella yhtiön logo.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

- potilailla, joilla veren glukoositasapaino ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinin suurimmalla siedetyllä annoksella
- yhdistettynä muihin diabeteksen hoitoon tarkoitettuihin lääkevalmisteisiin, insuliini mukaan lukien, kun veren glukoositasapaino ei pysy riittävän hyvin hallinnassa metformiinilla ja näillä muilla lääkevalmisteilla
- potilaille, jotka saavat jo linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoitoa erillisinä tabletteina. (käytettävissä olevaa tietoa erilaisista yhdistelmistä kohdissa 4.4, 4.5 ja 5.1)

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, joiden munuaistoiminta on normaali (GFR ≥ 90 ml/min)

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

Potilaat, joiden glukoositasapaino ei korjaudu riittävästi pelkällä suurimmalla siedetyllä metformiiniannoksella

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

Potilaat, jotka käyttävät entuudestaan sekä linagliptiinia että metformiinia

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

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

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

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

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

Erilaisia metformiiniannoksia varten Jentadueto-valmistetta on saatavana tabletteina, jotka sisältävät 2,5 mg linagliptiinia ja 850 mg metformiinihydrokloridia tai 2,5 mg linagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Metformiini erittyy munuaisten kautta, joten iäkkäiden potilaiden Jentadueto-hoidossa on noudatettava varovaisuutta. Munuaistoimintaa on seurattava metformiiniin liittyvän maitohappoasidoosin välttämiseksi, etenkin iäkkäitä potilaita hoidettaessa (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

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

Taulukko 1: Annostus munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla

GFR, ml/min	Metformiini	Linagliptiini
60–89	Enimmäisvuorokausiannos on 3 000 mg. Voidaan harkita annoksen pienentämistä suhteessa munuaistoiminnan heikkenemiseen.	Annosta ei muuteta.
45–59	Enimmäisvuorokausiannos on 2 000 mg. Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Annosta ei muuteta.
30–44	Enimmäisvuorokausiannos on 1 000 mg Aloitusannos on enintään puolet enimmäisannoksesta.	Annosta ei muuteta.
< 30	Metformiini on vasta-aiheinen.	Annosta ei muuteta.

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Kliinisessä tutkimuksessa tehoa ei varmistettu 10–17 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2). Siksi linagliptiinin käyttöä lasten ja nuorten hoitoon ei suositella. Linagliptiinia ei ole tutkittu alle 10 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla.

Antotapa

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

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

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

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti metabolinen asidoosi tyypistä riippumatta (esim. maitohappoasidoosi, diabeettinen ketoasidoosi)
- diabeettinen prekooma
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFR < 30 ml/min)
- akuutti tila, joka saattaa vaikuttaa munuaistoimintaan, esim. nestehukka, vaikea infektio tai sokki
- sairaus, joka voi aiheuttaa kudosten hypoksiaa (erityisesti akuutti sairaus tai paheneva krooninen sairaus), esim. dekompensoitu sydämen vajaatoiminta, hengitysvajaus, äskettäin sairastettu sydäninfarkti, sokki
- maksan vajaatoiminta, akuutti alkoholimyrkytys, alkoholismi (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

Hypoglykemia

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

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

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

Maitohappoasidoosi

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

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

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

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

Potilaat, joilla on tai joilla epäillään olevan mitokondriotauteja

Potilaille, joilla tiedetään olevan mitokondriotauteja kuten MELAS (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) -oireyhtymä ja MIDD (Maternal inherited diabetes and deafness) -diabetes, ei suositella metformiinia maitohappoasidoosin pahenemisen ja mahdollisesti taudin pahenemiseen johtavien neurologisten komplikaatioiden vaaran vuoksi.

Jos metformiinin ottamisen jälkeen ilmenee MELAS-oireyhtymään tai MIDD-diabetekseen viittaavia merkkejä tai oireita, metformiinihoito on keskeytettävä välittömästi ja diagnostinen arviointi tehtävä.

Jodivarjoaineiden anto

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

Munuaistoiminta

GFR-arvo on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen, ks. kohta 4.2. Metformiini on vasta-aiheinen potilailla, joiden GFR-arvo on < 30 ml/min, ja se on tauotettava, jos potilaalla on jokin munuaistoimintaan vaikuttava tila, ks. kohta 4.3.

Sydämen toiminta

Sydämen vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla hypoksian ja munuaisten vajaatoiminnan riski on suurempi. Potilailla, joilla on vakaa krooninen sydämen vajaatoiminta, Jentaduetto-valmistetta voidaan käyttää, jos sydämen ja munuaisten toimintaa seurataan säännöllisesti.

Potilailla, jotka kärsivät akuutista ja epävakaasta sydämen vajaatoiminnasta, Jentaduetto-valmisteen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Leikkaushoito

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

Ikäkkäät potilaat

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

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

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

Akuutti haimatulehdus

DPP-4:n estäjien käyttöön on liittynyt akuutin haimatulehduksen kehittymisen riski. Linagliptiinia käyttävillä potilailla on havaittu akuuttia haimatulehdusta. Sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa (CARMELINA-tutkimus), jossa mediaani havainnointijakso oli 2,2 vuotta, todennettua akuuttia haimatulehdusta raportoitiin 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 0,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Potilaille pitää kertoa akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, Jentaduetto-valmisteen käyttö pitää lopettaa ja jos haimatulehdus diagnosoidaan, Jentaduetto-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuutta pitää noudattaa, jos potilaalla on aikaisemmin ollut haimatulehdus.

Rakkulainen pemfigoidi

Linagliptiinia käyttävillä potilailla on havaittu rakkulaista pemfigoidia. CARMELINA-tutkimuksessa rakkulaista pemfigoidia raportoitiin 0,2 %:lla linagliptiinihoitoa saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkehoitoa saaneista potilaista. Jos epäillään rakkulaista pemfigoidia, Jentaduetto-hoito on lopetettava.

B12-vitamiini

Metformiini saattaa pienentää B12-vitamiiniarvoa. B12-vitamiiniarvon alenemisen riski kasvaa metformiiniannoksen suurentuessa, hoidon pidentyessä ja/tai potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutokselle altistavia riskitekijöitä. Jos on syytä epäillä B12-vitamiinin puutosta (kuten anemia tai neuropatia), tulee seerumin B12-vitamiiniarvoa seurata. Ajoittainen B12-vitamiiniarvon seuranta voi olla tarpeen potilailla, joilla on B12-vitamiinin puutoksen riskitekijöitä. Metformiinihoitoa tulisi jatkaa niin kauan, kuin potilas sietää sitä, eikä vasta-aiheita ole. Asianmukaista korjaavaa hoitoa B12-vitamiinin puutukseen on annettava voimassa olevien hoitosuosittelujen mukaisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Linagliptiini

In vitro -arvio yhteisvaikutuksista

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

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

In vivo -arvio yhteisvaikutuksista

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset linagliptiiniin

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

Metformiini:

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

Sulfonyyliureat:

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

Ritonaviiri:

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

Rifampisiini:

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

Linagliptiiniin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

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

Metformiini:

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

Sulfonyyliureat:

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

Digoksiini:

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

Varfariini:

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

Simvastatiini:

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

Oraaliset ehkäisyvalmisteet:

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

Metformiini

Lääkeyhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

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

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

Orgaanisten kationien kuljettajat (OCT)

Metformiini on substraatti molemmille kuljettajille OCT1 ja OCT2. Metformiinin samanaikainen ottaminen seuraavien aineiden kanssa:

- OCT1-estäjät (kuten verapamiili) saattavat vähentää metformiinin tehoa
- OCT1:tä indusoivat aineet (kuten rifampisiini) saattavat lisätä metformiinin imeytymistä
- ruoansulatuskanavasta ja lisätä sen tehoa

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

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Alkoholi

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

Jodivarjoaineet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Vähäiset tiedot metformiinin käytöstä raskauden aikana viittaavat siihen, että hoitoon ei liity synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemista. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa metformiinilla ei ole havaittu lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

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

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

Imetys

Eläintutkimuksissa on todettu, että sekä metformiini että linagliptiini erittyvät rotan maitoon. Pieniä määriä metformiinia erittyy ihmisen rintamaitoon. Ei tiedetä, erittyykö linagliptiini ihmisillä äidinmaitoon. On päätettävä lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö Jentaduetto-hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

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

Seitsemän lumekontrolloidun tutkimuksen yhdistetyssä analyysissä haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuus oli samaa luokkaa lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmällä (54,3 %) ja 2,5 mg:n linagliptiiniannoksen ja metformiinin yhdistelmällä (49,0 %). Haittatapahtumista johtuvan hoidon keskeyttämisen yleisyys oli samaa luokkaa lumelääkkeen ja metformiinin yhdistelmällä (3,8 %) ja 2,5 mg:n linagliptiiniannoksen ja metformiinin yhdistelmällä (2,9 %).

Yleisimmin ilmoitettu linagliptiinin ja metformiinin yhdistelmähoidon haittavaikutus oli ripuli (1,6 %), jonka esiintyvyys oli samaa luokkaa kuin metformiinin ja lumelääkkeen yhdistelmällä (2,4 %).

Jos Jentaduetto-valmistetta käytetään yhdessä sulfonyyliurean kanssa, hypoglykemiaa voi esiintyä (≥ 1 potilaalla 10:stä).

Taulukoitu haittavaikutusluettelo

Seuraavassa esitetään kaikissa kliinisissä linagliptiinin + metformiinin yhdistelmää tai jompaakumpaa lääkeainetta (linagliptiinia tai metformiinia) koskeneissa tutkimuksissa tai markkinoilletulon jälkeisessä kliinisessä käytössä ilmoitetut haittavaikutukset elinjärjestelmäluokittain. Jommankumman vaikuttavan aineen käytön yhteydessä aiemmin ilmoitetut haittavaikutukset saattavat olla Jentaduetto-valmisteen mahdollisia haittavaikutuksia, vaikka niitä ei olisi todettu tällä lääkevalmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaisesti.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2 Linagliptiinia + metformiinia yksin (erikseen tai yhdistelmänä) tai muun diabeteslääkityksen lisänä käyttäneillä potilailla ilmoitetut haittavaikutukset kliinisessä tutkimuksessa ja valmisteen tultua kliiniseen käyttöön

Elinjärjestelmäluokitus Haittavaikutus	Haittavaikutuksen yleisyys
Infektiot	
Nenänielun tulehdus	melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyys (esim. keuhkoputkien hyperreaktiivisuus)	melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hypoglykemia ¹	hyvin yleinen
Maitohappoasidoosi [§]	hyvin harvinainen
B12-vitamiiniarvon lasku / B12-vitamiinin puutos ^{§, †}	yleinen
Hermosto	
Makuaistin häiriöt [§]	yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yskä	melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Ruokahalun heikkeneminen	melko harvinainen
Ripuli	yleinen
Pahoinvointi	yleinen
Haimatulehdus	harvinainen [#]
Oksentelu	melko harvinainen
Ummetus ²	melko harvinainen
Vatsakipu [§]	hyvin yleinen
Maksa ja sappi	
Maksasairaudet ²	melko harvinainen
Hepatiitti [§]	hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	
Angioedeema	harvinainen
Urtikaria	harvinainen
Punoitus [§]	hyvin harvinainen
Ihottuma	melko harvinainen
Kutina	melko harvinainen
Rakkulainen pemfigoidi	harvinainen [#]
Tutkimukset	
Amylaasipitoisuuden nousu	melko harvinainen
Kohonnut lipaasiarvo*	yleinen

* Kliinisissä tutkimuksissa havaittu lipaasin kohoaminen > 3x normaalialueen yläraja

[#] Linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuuden tutkimuksesta (CARMELINA) saadut tiedot, katso myös tiedot tuonnempaa

[§] Metformiinin monoterapian tunnistettuja haittavaikutuksia. Katso lisätietoja metformiinin valmisteyhteenvedosta.

[†] Ks. kohta 4.4

¹ Haittavaikutusta todettiin käytettäessä Jentadueto-valmistetta yhdessä sulfonyyliurean kanssa

² Haittavaikutusta todettiin käytettäessä Jentadueto-valmistetta yhdessä insuliinin kanssa

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypoglykemia

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

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

Muita haittavaikutuksia

Ruoansulatuskanavan häiriöitä kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja ruokahaluttomuutta ja vatsakipua esiintyy yleensä Jentadueto- tai metformiinihydrokloridihoidon alussa, ja ne menevät useimmiten ohi itsestään. Ennalta ehkäisevänä toimenpiteenä suositellaan, että Jentadueto otetaan aterian yhteydessä tai sen jälkeen. Gastrointestinaalista siedettävyyttä voidaan parantaa myös suurentamalla metformiinihydrokloridin annosta hitaasti.

Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuudesta (CARMELINA)

CARMELINA-tutkimuksessa arvioitiin linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuutta verrattuna lumelääkkeeseen potilailla, joilla oli tyypin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka oli todettu jonkin varmistetun suurten verisuonten sairauden tai munuaissairauden perusteella (ks. kohta 5.1). Tutkimuksessa oli mukana 3 494 potilasta, jotka saivat linagliptiinia (5 mg) ja 3 485 potilasta, jotka saivat lumelääkettä. Molempia hoitoja käytettiin lisänä HbA_{1c}- ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden standardihoidossa, joka oli alueellisten hoitovaatimusten mukainen. Haittatapahtumia ja vakavia haittatapahtumia ilmeni linagliptiinia saaneilla potilailla yhtä paljon kuin lumelääkettä saaneilla potilailla. Tästä tutkimuksesta saadut turvallisuustiedot vastasivat linagliptiinin aiempaa tunnettua turvallisuusprofiilia.

Hoidettujen potilaiden ryhmässä raportoitiin vaikeita hypoglykemia-tapauksia (jotka vaativat hoitoa) 3,0 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 3,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Sulfonyyliureaa lähtötilanteessa käyttäneiden potilaiden ryhmässä vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli 2,0 % linagliptiinia saaneilla potilailla ja 1,7 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Insuliinia lähtötilanteessa käyttäneiden potilaiden ryhmässä vaikean hypoglykemian ilmaantuvuus oli 4,4 % linagliptiinia saaneilla potilailla ja 4,9 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Tutkimuksen koko havainnointijaksolla raportoitiin todennettu akuutti haimatulehdus 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 0,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

CARMELINA-tutkimuksessa raportoitiin rakkulaista pemfigoidia 0,2 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista, mutta ei yhdelläkään lumelääkettä saaneista potilaista.

Pediatriset potilaat

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla, 10–17 vuoden ikäisillä pediatriasilla potilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa linagliptiinin turvallisuusprofiili oli yleisesti ottaen samankaltainen kuin aikuisilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Linagliptiini

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

Metformiini

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

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

Linagliptiini

Vaikutusmekanismi

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

Metformiini

Vaikutusmekanismi

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

Metformiinihydrokloridi voi vaikuttaa kolmella tavalla:

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

Metformiinihydrokloridi stimuloi solunsisäistä glykogeenisynteesiä vaikuttamalla glykogeenisyntaasi-entsyymiin.

Metformiinihydrokloridi lisää solukalvon kaikkien toistaiseksi tunnettujen glukoosin kuljettajaproteiinien (GLUT) kuljetuskapasiteettia.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Linagliptiini metformiinihoidon lisänä

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

24 viikon pituisessa, lumekontrolloidussa, faktorikokeena toteutetussa tutkimuksessa, jossa valmistetta arvioitiin ensimmäisenä hoitona, 2,5 mg × 2 linagliptiinihoito yhdessä metformiinin (500 tai 1 000 mg × 2) kanssa paransi glykemiaparametreja merkitsevästi enemmän kuin kumpikaan hoito yksinään (lähtötilanteen HbA_{1c}-keskiarvo 8,65 %) (yhteenvedo taulukossa 3).

Taulukko 3: Glykemiaparametrit viimeisellä käynnillä (24 viikon pituinen tutkimus) linagliptiini-, metformiini- ja yhdistelmähoidoilla potilailla, joiden tyyppin 2 diabeteksen hoitotasapaino oli riittämätön pelkkää ruokavaliohoitoa ja liikuntaa käytettäessä

	lume- lääke	linaglip- tiini 5 mg × 1¹	metfor- miini- hydro- kloridi 500 mg × 2	linaglip- tiini 2,5 mg × 2¹ + metfor- miini- hydro- kloridi 500 mg × 2	metfor- miini- hydro- kloridi 1 000 mg × 2	linagliptiini 2,5 mg × 2¹ + metfor- miini- hydro- kloridi 1 000 mg × 2
HbA_{1c} (%)						
Potilasmäärä	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Lähtötilanne (keskiarvo)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Ero lumeeseen nähdessä (korjattu keskiarvo) (95 % lv)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
HbA _{1c} -arvon < 7 % saavuttaneet potilaat (n, %)	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Lisähoitoa saaneet potilaat (%)	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
Plasman paastoglukoosi (mmol/l)						
Potilasmäärä	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Lähtötilanne (keskiarvo)	11,3	10,8	10,6	11,1	10,6	10,9
Muutos lähtötilanteesta (korjattu keskiarvo)	0,6	-0,5	-0,9	-1,8	-1,8	-2,7
Ero lumeeseen nähdessä (korjattu keskiarvo) (95 % lv)	--	-1,1 (-1,7, -0,3)	-1,4 (-2,1, -0,8)	-2,4 (-3,1, -1,7)	-2,3 (-3,1, -1,7)	-3,3 (-4,0, -2,6)

¹ Linagliptiinin kokonaisvuorokausiannos on 5 mg

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

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

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

Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja sulfonyyliureaan

Linagliptiinin (5 mg) tehoa ja turvallisuutta verrattiin lumeeseen 24 viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa potilailla, joiden hoitotasapaino metformiinilla ja sulfonyyliurealla oli riittämätön. Linagliptiini paransi merkitsevästi HbA_{1c}-arvoa (-0,62 %:n muutos lumelääkkeeseen verrattuna) 8,14 %:n lähtötason HbA_{1c}-keskiarvosta. Linagliptiini paransi merkitsevästi myös HbA_{1c}-tavoitearvon < 7,0 % saavuttamista (linagliptiiniiryhmässä 31,2 % kun taas lumeryhmässä 9,2 %), ja myös plasman paastoglukoosi pieneni -0,7 mmol/l lumehoitoon verrattuna. Tutkittavien painossa ryhmien välillä ei ollut merkitseviä eroja.

Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja empagliflotsiinin yhdistelmähoitoon

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

Linagliptiini yhdistettynä metformiiniin ja insuliiniin

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

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

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

Linagliptiini lisälääkkeenä iäkkäillä potilailla (70-vuotiailla tai vanhemmilla), joilla oli tyypin 2 diabetes

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

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

Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoni- sekä munuaisturvallisuudesta (CARMELINA)

CARMELINA oli satunnaistettu tutkimus, johon otettiin 6 979 potilasta, joilla oli tyyppin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, joka oli todettu jonkin varmistetun suurten verisuonten sairauden tai munuaissairauden perusteella. Nämä potilaat saivat 5 mg linagliptiinia (3 494) tai lumelääkettä (3 485), joka annettiin tavanmukaisen hoidon lisänä. Hoidolla pyrittiin HbA_{1c}-arvon, sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden ja munuaissairauden alueellisiin hoitotavoitteisiin. Tutkimuspopulaatioon kuului 1 211 (17,4 %) iältään $\geq$ 75-vuotiaasta potilasta ja 4 348 (62,3 %) potilasta, joilla oli munuaisten vajaatoiminta. Noin 19 %:lla tutkimuspopulaatiosta eGFR oli $\geq$ 45 – < 60 ml/min/1,73 m², 28 %:lla tutkimuspopulaatiosta eGFR oli $\geq$ 30 – < 45 ml/min/1,73 m² ja 15 %:lla eGFR oli < 30 ml/min/1,73 m². Keskimääräinen HbA_{1c} oli lähtötasossa 8,0 %.

Tutkimus oli suunniteltu osoittamaan sydämeen ja verisuoniin liittyvän ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- tai verisuonikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen (3P-MACE) ensimmäinen esiintyminen) vertailukelpoisuutta (non-inferiority). Munuaisperäinen yhdistelmäpätetapahtuma määriteltiin munuaisperäiseksi kuolemaksi tai pysyväksi loppuvaiheen munuaissairaudeksi tai eGFR-arvon pysyväksi vähintään 40 %:n laskuksi.

Standardihoidon lisänä käytetty linagliptiini ei 2,2 vuotta kestäneen mediaaniseurannan jälkeen suurentanut suurten sydän- tai verisuonitapahtumien tai munuaisiin liittyvien tapahtumien riskiä. Riski joutua sairaalaan sydämen vajaatoiminnan vuoksi ei ollut suurentunut; sydämen vajaatoiminta oli tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla havaittu, todennettu lisäpätetapahtuma verrattuna standardihoitoon, jossa linagliptiinia ei käytetty (ks. taulukko 4).

Taulukko 4 Sydämeen ja verisuonistoon sekä munuaisiin liittyvät tulokset hoitoryhmittäin CARMELINA-tutkimuksessa

	Linagliptiini 5 mg		Lumelääke		Riskisuhde (95 % lv)
	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	
Potilaiden lkm	3 494		3 485		
Ensisijainen sydän- tai verisuonitapahtuma (sydän- tai verisuonikuolema tai ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Toissijainen munuaistapahtuma (munuaiskuolema, ESRD ja/tai eGRF-arvon pysyvä 40 %:n lasku)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Kokonaiskuolleisuus	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Sydän- ja verisuonikuolema	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalaan otto	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY = potilasvuotta (*patient years*)

** Non-inferiority-testi sen osoittamiseksi, että riskisuhteen 95 % lv:n (luottamusvälin) yläraja on alle 1,3

Albuminurian etenemistä koskeissa analyyseissa (muutos normoalbuminuriasta mikro- tai makroalbuminuriaan tai mikroalbuminuriasta makroalbuminuriaan) linagliptiinin arvioitu riskisuhde verrattuna lumelääkkeeseen oli 0,86 (95 % lv: 0,78; 0,95).

Tutkimus linagliptiinin sydän- ja verisuoniturvallisuudesta (CAROLINA)

CAROLINA oli satunnaistettu tutkimus, johon otettiin 6 033 potilasta, joilla oli varhaisvaiheen tyyppin 2 diabetes sekä suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski tai vahvistettuja komplikaatioita. Nämä potilaat saivat 5 mg linagliptiinia (3 023) tai 1–4 mg glimepiridiä (3 010), joka annettiin tavanmukaisen hoidon lisänä (mukaan lukien taustahoitona annettu metformiini, jota sai 83 % potilaista). Hoidolla pyrittiin HbA_{1c}-arvon ja sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöiden alueellisiin hoitotavoitteisiin. Tutkimuspopulaation keskimääräinen ikä oli 64 vuotta, ja siihen kuului 2 030 (34 %) iältään ≥ 70-vuotiaasta potilasta. Tutkimuspopulaatioon kuului 2 089 (35 %) potilasta, joilla oli sydän- ja verisuonitauti ja 1 130 (19 %) potilasta, joilla oli munuaisten vajaatoiminta ja joiden eGFR oli lähtötasossa < 60 ml/min/1,73 m². Keskimääräinen HbA_{1c} oli lähtötasossa 7,15 %.

Tutkimus oli suunniteltu osoittamaan sydämeen ja verisuoniin liittyvän ensisijaisen päätetapahtuman (sydän- tai verisuonikuoleman tai ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohalvauksen (3P-MACE) ensimmäinen esiintyminen) vertailukelpoisuutta (non-inferiority).

Standardihoidon lisänä käytetty linagliptiini ei 6,25 vuotta kestäneen mediaaniseurannan jälkeen suurentanut suurten sydän- tai verisuonitapahtumien (taulukko 5) riskiä glimepiridiin verrattuna. Tulokset olivat samankaltaisia riippumatta siitä, saivatko potilaat metformiinia vai eivät.

Taulukko 5 Suuret sydän- ja verisuonihaittatapahtumat (MACE) ja kuolleisuus hoitoryhmittäin CAROLINA-tutkimuksessa

	Linagliptiini 5 mg		Glimepiridi (1–4 mg)		Riskisuhde (95 % lv)
	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	Tutkittavien lkm (%)	Ilmaantuvuus / 1 000 PY*	
Potilaiden lkm	3 023		3 010		
Ensisijainen sydän- tai verisuonitapahtuma (sydän- tai verisuonikuolema tai ei-fataali sydäninfarkti tai ei-fataali aivohalvaus)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Kokonaiskuolleisuus	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78,1,06)
Sydän- ja verisuonikuolema	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Sydämen vajaatoiminnasta johtuva sairaalaan otto	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PY =potilasvuotta (*patient years*)

** Non-inferiority-testi sen osoittamiseksi, että riskisuhteen (HR) 95 % lv:n (luottamusvälin) yläraja on alle 1,3

Koko hoitovaiheen aikana (hoidon mediaanikesto 5,9 vuotta) keskivaikeaa tai vaikeaa hypoglykemiaa esiintyi 6,5 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 30,9 %:lla glimepiridiä saaneista potilaista. Vaikeaa hypoglykemiaa esiintyi 0,3 %:lla linagliptiinia saaneista potilaista ja 2,2 %:lla glimepiridiä saaneista potilaista.

Metformiini

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

- diabetekseen liittyvien komplikaatioiden absoluuttinen riski pieneni merkittävästi metformiini-ryhmässä (29,8 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta) pelkästään ruokavaliolla hoidettuun ryhmään verrattuna (43,3 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0023$, ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneiden potilaiden yhdistettyihin tuloksiin verrattuna (40,1 tapahtumaa / 1 000 potilasvuotta), $p = 0,0034$
- diabetekseen liittyvien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 7,5 tapausta / 1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 12,7 tapausta / 1 000 potilasvuotta, $p = 0,017$
- kaikkien kuolemantapausten absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 13,5 tapausta / 1 000 potilasvuotta, pelkällä ruokavaliolla hoidettu ryhmä 20,6 tapausta / 1 000 potilasvuotta ($p = 0,011$) ja ainoana lääkkeenä sulfonyyliureaa tai insuliinia saaneet ryhmät 18,9 tapausta / 1 000 potilasvuotta ($p = 0,021$)
- sydäninfarktin absoluuttinen riski pieneni merkittävästi: metformiini 11 tapausta / 1 000 potilasvuotta, pelkkä ruokavalio 18 tapausta / 1 000 potilasvuotta, ($p = 0,01$).

Pediatriset potilaat

Kerran vuorokaudessa annetun empagliflotsiinin 10 mg:n annoksen (annosta voitiin tarvittaessa suurentaa 25 mg:aan) tai linagliptiinin 5 mg:n annoksen kliinistä tehoa ja turvallisuutta on tutkittu 10–17 vuoden ikäisillä, tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa (DINAMO) 26 viikon ajan. Tutkimusta seurasi enintään 52 viikon pituinen kaksoissokkoutettu, vaikuttavalla hoidolla toteutettu, turvallisuutta selvittävä jatkovaihe. Tutkimukseen osallistuneista potilaista 91 %

sai taustahoitona metformiinia ruokavaliohoidon ja liikunnan lisäksi. Keskimääräinen HbA_{1c} oli lähtötilanteessa 8,03 %. Linagliptiini 5 mg -hoito ei parantanut HbA_{1c}-arvoa merkitsevästi. Linagliptiini- ja lumehoidon ero HbA_{1c}-arvon korjatun keskiarvon muutoksen suhteen oli 26 viikon kuluttua -0,34 % (95 % CI -0,99; 0,30; p = 0,2935). HbA_{1c}-arvon korjatun keskiarvon muutos lähtötilanteesta oli 0,33 % linagliptiinihoitoa saaneilla ja 0,68 % lumehoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

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

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

Jentaduetto-valmisteen kummankin vaikuttavan aineen farmakokinetiikasta kerrotaan seuraavassa.

Linagliptiini

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

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

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Lievää, keskipaikeaa ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokituksen mukaan) sairastavien potilaiden plasman linagliptiinin keskimääräiset AUC- ja C_{max} -arvot olivat samanlaiset kuin terveillä verrokeilla toistuvien 5 mg:n linagliptiiniannosten jälkeen.

Painoindeksi

Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella painoindeksillä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan. Ennen myyntiluvan myöntämistä kliinisiä tutkimuksia on tehty painoindeksiin 40 kg/m² saakka.

Sukupuoli

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

Iäkkäät potilaat

Faasien I ja II tutkimusten tuloksista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta linagliptiinin farmakokinetiikkaan. Linagliptiinin pitoisuus plasmassa oli vanhemmilla (65–80-vuotiailla; vanhin potilas oli 78-vuotias) tutkittavilla sama kuin nuoremmilla tutkittavilla. 24 viikon pituisessa faasin III tutkimuksessa mitattiin myös linagliptiinin pienimmät pitoisuudet iäkkäämmiltä potilailta (70-vuotiailta tai vanhemmilta), joilla oli tyypin 2

diabetes. Linagliptiinipitoisuudet tässä tutkimuksessa olivat vaihteluvälillä, jollaisia oli aiemmin havaittu nuoremmilla tyypin 2 diabeetikoilla.

Pediatriset potilaat

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

Pediatrisessa vaiheen 3 tutkimuksessa tutkittiin linagliptiinin (5 mg) farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa (HbA_{1c} -arvon muutos lähtötilanteesta) 10–17 vuoden ikäisillä tyypin 2 diabetesta sairastavilla lapsilla ja nuorilla. Havaittu altistus-vastesuhde oli yleisesti ottaen samaa luokkaa pediatrisilla potilailla ja aikuispotilailla, mutta lääkkeen vaikutuksen arvioitiin olevan lapsilla vähäisempi. Kun linagliptiini annettiin suun kautta, altistus oli aikuispotilailla havaitun vaihteluvälin sisällä. Havaittujen pienimpien pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 4,30 nmol/l ja pitoisuuksien geometrinen keskiarvo oli 12,6 nmol/l 1,5 tuntia lääkkeenannon jälkeen (edustaa suurin piirtein t_{max} -pitoisuutta) vakaassa tilassa. Vastaavat pitoisuudet plasmassa olivat aikuispotilailla 6,04 nmol/l ja 15,1 nmol/l.

Etninen tausta

Saatavissa olevien farmakokineettisten tietojen yhdistelmäanalyyysin perusteella etnisellä taustalla, mukaan lukien valkoihoiset potilaat sekä latinalaisamerikkalaista, afrikkalaista ja aasialaista alkuperää olevat potilaat, ei ollut selvää vaikutusta linagliptiinin pitoisuuteen plasmassa. Lisäksi erillisessä faasin I tutkimuksessa linagliptiinin farmakokineettisten ominaisuuksien todettiin olevan samanlaisia japanilaisten, kiinalaisten ja valkoihoisten terveiden vapaaehtoisten joukossa ja afroamerikkalaisten tyypin 2 diabeetikkojen joukossa.

Metformiini

Imeytyminen

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

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

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

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Metformiinihydrokloridin munuaispuhdistuma on > 400 ml/min, mikä osoittaa, että metformiinihydrokloridi eliminoituu glomerulusfiltraation ja tubulussekreetion kautta. Suun kautta annetun annoksen jälkeen laskettu eliminoitumisen näennäinen terminaalinen puoliintumisaika on noin 6,5 tuntia.

Kun munuaisten toiminta on heikentynyt, munuaispuhdistuma pienenee suhteessa kreatiniinipuhdistumaan ja eliminoitumisen puoliintumisaika pitenee, mikä johtaa plasman metformiinihydrokloridipitoisuuden suurenemiseen.

Pediatriset potilaat

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Linagliptiini ja metformiini

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

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

Linagliptiini

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

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

Linagliptiinilla ja sen päämetaboliiteilla ei todettu genotoksisia vaikutuksia.

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

Hedelmällisyyden, alkion varhaiskehityksen ja teratogeenisuuden kannalta haittavaikutukseton taso (NOAEL) rotilla oli > 900 -kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Emon, alkion/sikiön ja

jälkeläisten toksisuuden NOAEL-taso rotissa oli 49-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaneissa ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia altistustasolla, joka oli > 1 000-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Kaneissa alkioon/sikiöön kohdistuvan toksisuuden NOAEL-arvo oli 78-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon, ja emoon kohdistuvan toksisuuden NOAEL-arvo oli 2,1-kertainen verrattuna ihmisen altistustasoon. Siksi pidetään epätodennäköisenä, että linagliptiini terapeuttisina annoksina vaikuttaisi ihmisten lisääntymiseen.

Metformiini

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Arginiini

Kopovidoni

Magnesiumstearaatti

Maissitärkkelys

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Keltainen rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

Kalvopäällyste

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Punainen rautaoksidi (E172)

Propyleeniglykoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkki

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

- Pakkauskoot: 10×1 , 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 98×1 , 100×1 ja 120×1 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkaukset, joissa 120 (2 pakkausta $\hat{=}$ 60×1), 180 (2 pakkausta $\hat{=}$ 90×1), 180 (3 pakkausta $\hat{=}$ 60×1), ja 200 (2 pakkausta $\hat{=}$ 100×1) kalvopäällysteistä tablettia yksittäispakatuissa läpipainolevyissä, joiden taustakalvo on alumiinia ja sen muotoiltu pohjakalvo PVC/polyklorotrifluoroetyleeni/PVC-pohjaista kalvoa.
- Korkeatiheyksisestä polyetyleenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa muovinen kierrekorkki ja tiivistysvuoraus (alumiinipolyesterifoliolaminaatti) ja piidioksidigeeliä kuivatusaineena. Pakkauskoot 14, 60 ja 180 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletti, kalvopäällysteinen

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

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. heinäkuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

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

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Saksa

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO LÄPIPAINOLEVYILLE****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOLEVYT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSET – VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX TEKSTIÄ – 2,5 mg/850 mg
KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 60 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 90 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 3 pakkauksesta, jokainen sisältää 60 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO LÄPIPAINOLEVYILLE****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

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

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

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

LÄPIPAINOLEVYT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletit
linagliptiini/metformiini HCl

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**MONIPAKKAUKSET – VÄLIKOTELO ILMAN BLUE BOX TEKSTIÄ – 2,5 mg/1 000 mg
KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

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

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**MONIPAKKAUKSESSA ULOMMAISEN KÄÄREEN ETIKETTI – KÄÄRITTY
LÄPINÄKYVÄÄN KELMUUN – SISÄLTÄÄ BLUE BOX-TEKSTIT – 2,5 mg /1 000 mg
KALVOPÄÄLLYSTEISET TABLETIT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 60 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 90 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 2 pakkauksesta, kumpikin sisältää 100 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.
Monipakkaus koostuu 3 pakkauksesta, jokainen sisältää 60 × 1 kalvopäällysteistä tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Jentaduetto
2,5 mg/850 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
60 kalvopäällysteistä tablettia
180 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Jentaduetto
2,5 mg/1 000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit
Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit
linagliptiini/metformiinihydrokloridi

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Jentaduetto on ja mihin sitä käytetään

Lääkkeesi nimi on Jentaduetto. Jentaduetto-valmiste sisältää kahta vaikuttavaa ainetta eli linagliptiinia ja metformiinia.

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

Miten Jentaduetto vaikuttaa

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

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

Mikä on tyypin 2 diabetes?

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Jentadueto-valmistetta

Älä ota Jentadueto-valmistetta

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

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

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

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

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

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

Maitohappoasidoosin riski

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

Maitohappoasidoosin riskiä suurentavat myös huonossa hoitotasapainossa oleva diabetes, vakavat infektiot, pitkittynyt paasto tai alkoholinkäyttö, nestehukka (ks. lisätiedot alta), maksavaivat ja sairaudet, joissa jonkin alueen hapensaanti on heikentynyt (esim. akuutti, vaikea sydäntauti).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua, pyydä lisäohjeita lääkäriltä.

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

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

Maitohappoasidoosin oireita ovat:

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

Pyydä lääkäriltäsi viipymättä lisäohjeita:

- jos sinulla tiedetään olevan mitokondrioihin (solun osa, joka tuottaa energiaa) vaikuttava perinnöllinen sairaus, kuten MELAS-oireyhtymä (lyhenne sanoista Mitochondrial Encephalopathy, myopathy, Lactic Acidosis and Stroke-like episodes) tai MIDD-diabetes (lyhenne sanoista Maternal Inherited Diabetes and Deafness).
- jos sinulla ilmenee metformiinia sisältävän hoidon aloituksen jälkeen jokin seuraavista oireista: kouristuskohaus, kognitiivisten kykyjen heikentyminen, liikkumisen vaikeus, hermovaurioon viittaava oire (esim. kipu tai tunnottomuus), migreeni ja kuurous.

Maitohappoasidoosi on lääketieteellinen hätätilanne ja vaatii sairaalahoitoa.

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

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

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille eikä nuorille. Valmiste ei ole tehokas 10–17-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa. Ei tiedetä, onko tämä lääke turvallinen ja tehokas alle 10-vuotiaiden lasten hoidossa.

Muut lääkevalmisteet ja Jentaduetto

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

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

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

- virtsaneritystä lisäävät nesteenpoistolääkkeet
- kivun ja tulehduksen hoitoon käytettävät lääkkeet (tulehduskipulääkkeet ja COX-2-estäjät kuten ibuprofeeni ja selekoksibi)
- tietyt verenpainelääkkeet (ACE:n estäjät ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat)
- lääkkeet, jotka saattavat vaikuttaa metformiinin pitoisuuteen veressä, etenkin, jos sinulla on munuaisten vajaatoiminta (kuten verapamiili, rifampisiini, simetidiini, dolutegraviiri, ranolatsiini, trimetopriimi, vandetanibi, isavukonatsoli, kritsotiniibi, olaparibi)
- karbamatsepiini, fenobarbitaali tai fenytoiini (epilepsian tai kroonisen kivun hoitoon)

- rifampisiini (antibiootti, jota käytetään infektioiden esim. tuberkuloosin hoitoon)
- lääkkeet, joita käytetään tulehdussairauksien kuten astman ja niveltulehduksen hoitoon (kortikosteroidit)
- keuhkoputkia avaavat lääkkeet keuhkoastman hoitoon (beeta-sympatomimeetit)
- alkoholia sisältävät lääkkeet.

Jentaduetto alkoholin kanssa

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

Raskaus ja imetys

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

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

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jentaduetto-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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

3. Miten Jentaduetto-valmistetta otetaan

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

Miten paljon valmistetta otetaan

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

Miten tätä lääkettä otetaan

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

Sinun ei tule ylittää 5 mg linagliptiinin eikä 2 000 mg metformiinihydrokloridin suositeltua enimmäisvuorokausiannosta.

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

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

Jos otat enemmän Jentaduetto-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Jentaduetto-tabletteja kuin sinun olisi pitänyt, sinulle saattaa kehittyä maitohappoasidoosi. Maitohappoasidoosin oireet ovat epäspesifisiä, kuten pahoinvoinnin tunnetta tai pahoinvointia, oksentelua, vatsakipua, johon liittyy lihaskrampeja, yleistä huonovointisuutta, johon liittyy voimakasta väsymystä ja hengitysvaikeuksia. Muita oireita ovat ruumiinlämmön ja sydämen sykkeen lasku. **Jos sinulla ilmenee näitä oireita, saatat tarvita välitöntä sairaalahoitoa, sillä maitohappoasidoosi voi johtaa koomaan. Lopeta tämän lääkkeen ottaminen välittömästi ja ota yhteys lääkäriin tai suoraan lähimpään sairaalaan (ks. kohta 2). Ota lääkepakkaus mukaan.**

Jos unohdat ottaa Jentaduetto-valmistetta

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

Jos lopetat Jentaduetto-valmisteen käytön

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Jotkin oireet vaativat välitöntä lääkärinhoitoa

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

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

Jotkut potilaat ovat kokeneet haimatulehdusta (pankreatiitti; yleisyys harvinainen, saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta).

LOPETA Jentaduetto-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos huomaat jonkin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

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

Muut Jentaduetto-valmisteeseen liittyvät haittavaikutukset:

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

Joillakin potilailla on esiintynyt Jentaduetto-hoidon aikana seuraavia haittavaikutuksia:

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

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

- Melko harvinaiset: maksan toiminnan häiriöt, ummetus

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

- Hyvin yleiset: vatsakipu
- Yleiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä): metallin maku suussa (makuaistin häiriö), alentunut tai matala veren B12-vitamiiniarvo (oireita voivat olla äärimmäinen väsymys (uupumus), kielen arkuus ja punoitus (kielitulehdus), pistely ja puutuminen (parestesia) tai ihon kalpeus tai keltaisuus). Lääkäri saattaa määrätä sinulle joitakin testejä oireiden aiheuttajan selvittämiseksi, koska jotkin näistä oireista saattavat johtua myös diabeteksestä tai muista siihen liittymättömistä terveysongelmista.
- Hyvin harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta): maksatulehdus, ihoreaktiot kuten ihon punoitus (punoitus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Jentaduetto-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

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

Tämä lääke ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus: Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Purkki: Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

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

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Jentaduetto-valmiste sisältää

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

- Yksi Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 2,5 mg linagliptiinia ja 1 000 mg metformiinihydrokloridia.
 - Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: arginiini, kopovidoni, magnesiumstearaatti, maissitärkkelys, vedetön kolloidinen piidioksidi.
 - Kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), talkki, propyleeniglykoli.
- Jentaduetto 2,5 mg/850 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös punaista (E172) ja keltaista rautaoksidia (E172).
- Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät myös punaista rautaoksidia (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

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

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat soikeita, kaksoiskuperia ja hennon vaaleanpunaisia. Niiden toisella puolella on painettu merkintä ”D2/1 000” ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo.

Jentaduetto-valmistetta on saatavilla yksittäispakatuissa läpipainopakkauksissa, joissa on 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 ja 120 × 1 kalvopäällysteistä tablettia sekä monipakkauksissa, joissa on 120 × 1 (2 pakkausta à 60 × 1), 180 × 1 (2 pakkausta à 90 × 1), 180 × 1 (3 pakkausta à 60 × 1) ja 200 × 1 (2 pakkausta à 100 × 1) kalvopäällysteistä tablettia.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä kaikissa maissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
 Göllstraße 1
 84529 Tittmoning
 Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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