

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 2,5 mg linagliptín og 850 mg metformínhydróklóríð.

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Hver tafla inniheldur 2,5 mg linagliptín og 1.000 mg metformínhydróklóríð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
Sporöskjulaga, tvíkúpt, ljósappelsínugul, filmuhúðuð tafla 19,2 mm × 9,4 mm með „D2/850“ ígreypu á annarri hliðinni og vörumerki fyrirtækisins á hinn hliðinni.

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
Sporöskjulaga, tvíkúpt, ljósbleik, filmuhúðuð tafla 21,1 mm × 9,7 mm með „D2/1.000“ ígreypu á annarri hliðinni og vörumerki fyrirtækisins á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Jentaducto er ætlað fullorðnum með sykursýki af tegund 2, sem viðbót við mataræði og líkamspjálfun til að bæta stjórn á blóðsykri:

- hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með hámarksskammti sem þolist af metformíni einu og sér
- ásamt öðrum lyfjum sem notuð eru til að meðhöndla sykursýki, þ.m.t. insúlíni, hjá sjúklingum þegar ekki næst viðunandi stjórn á blóðsykri með metformíni og þessum lyfjum
- hjá sjúklingum sem eru nú þegar á samsettri meðferð linagliptíns og metformíns í aðskildum töflum

(sjá kafla 4.4, 4.5 og 5.1 um fyrirbyggjandi gögn um mismunandi samsetningar).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir með eðlilega nýrnastarfsemi (gauksíunarahraði ≥ 90 ml/mín.)

Skammtur í meðferð gegn blóðsykurshækkun með Jentaducto á að vera einstaklingsbundinn og byggja á þeirri meðferðaráætlun sem gildir hjá sjúklingi, virkni og þolanleika en má ekki vera stærri en hámarks ráðlagður sólarhringsskammtur linagliptíns sem er 5 mg ásamt metformínhydróklóríði sem er 2.000 mg.

Sjúklingar með óviðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af einlyfjameðferð með metformíni
Hjá sjúklingum þar sem ekki næst viðunandi stjórn með metformíni einu sér skal gefa upphafsskammt af Jentaducto sem samsvarar 2,5 mg af linagliptíni gefið tvisvar sinnum á sólarhring (samalt 5 mg sólarhringsskammtur) auk skammtsins af metformíni sem þegar er verið að taka.

Sjúklingar sem eru að skipta úr samhliða gjöf linagliptins og metformíns

Hjá sjúklingum sem eru að skipta úr samhliða gjöf linagliptins og metformíns skal hefja gjöf Jentadueto í skammti sem jafngildir þeim skammti linagliptins og metformíns sem þegar er verið að taka.

Sjúklingar með óviðunandi stjórn með hámarksskammti sem þolist af tvílyfjameðferð með metformíni og súlfónýlúrealyfi

Skammturinn af Jentadueto á að vera 2,5 mg af linagliptini tvisvar á sólarhring (samts 5 mg á sólarhring) og skammtur metformíns sambærilegur þeim skammti sem hefur verið tekinn áður. Þegar linagliptin ásamt metformínhydróklóríði er notað samhliða súlfónýlúrealyfi, getur þurft minni skammt af súlfónýlúrealyfi til að draga úr hættunni á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með óviðunandi stjórn með tvílyfjameðferð með insúlíni og hámarksskammti sem þolist af metformíni

Skammturinn af Jentadueto á að vera 2,5 mg af linagliptini tvisvar á sólarhring (samts 5 mg á sólarhring) og skammtur metformíns sambærilegur þeim skammti sem hefur verið tekinn áður. Þegar linagliptin ásamt metformínhydróklóríði er notað samhliða insúlíni, getur þurft minni skammt af insúlíni til að draga úr hættunni á blóðsykursfalli (sjá kafla 4.4).

Til að ná fram mismunandi skömmtum af metformíni er Jentadueto fánlegt í styrkleikanum 2,5 mg af linagliptini ásamt 850 mg af metformínhydróklóríði og 2,5 mg af linagliptini ásamt 1.000 mg af metformínhydróklóríði.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Þar sem metformín er skilið út um nýru skal gæta varúðar við notkun Jentadueto með hækkandi aldri. Nauðsynlegt er að fylgjast með nýrnastarfsemi til að koma í veg fyrir metformín-tengda mjólkursýrublóðsýringu, sérstaklega hjá öldruðum (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða (GFR) áður en meðferð með lyfjum sem innihalda metformín er hafin og að minnsta kosti árlega eftir það. Hjá sjúklingum í aukinni hættu á frekari versnun á nýrnastarfsemi og hjá öldruðum skal meta nýrnastarfsemi oftast, t.d. á 3-6 mánaða fresti.

Endurmeta skal þá áhættuþætti sem geta aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.4) áður en íhugað er að byrja meðferð með metformíni hjá sjúklingum með gaukulsíunarhraða < 60 ml/mín. Ef enginn hentugur styrkleiki Jentadueto er í boði skal nota stök lyf með einu virku efni í stað samsetts lyfs í ákveðnum skömmtum.

Tafla 1: Skammtar handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Gaukulsíunarhraði ml/mín.	Metformín	Linagliptin
60-89	Hámarksskammtur á dag er 3.000 mg. Hugsanlega þarf að minnka skammta í tengslum við versnandi nýrnastarfsemi.	Engin skammtaaðlögun
45-59	Hámarksskammtur á dag er 2.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Engin skammtaaðlögun
30-44	Hámarksskammtur á dag er 1.000 mg. Upphafsskammturinn er í það mesta helmingur af hámarksskammtinum.	Engin skammtaaðlögun
< 30	Ekki má nota metformín	Engin skammtaaðlögun

Skert lifrarstarfsemi

Notkun Jentaduetto er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi vegna virka efnisins metformín (sjá kafla 4.3 og 5.2). Klínísk reynsla af notkun Jentaduetto hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er ekki fyrir hendi.

Börn

Klínísk rannsókn sýndi ekki fram á verkun hjá börnum á aldrinum 10 til 17 ára (sjá kafla 4.8, 5.1 og 5.2). Þess vegna er meðferð með linagliptini ekki ráðlögð hjá börnum og unglingum. Linagliptin hefur ekki verið rannsakað hjá börnum yngri en 10 ára.

Lyfjagjöf

Jentaduetto á að taka tvisvar á sólarhring með mat til að draga úr aukaverkunum metformíns í meltingarfærum.

Allir sjúklingar eiga að halda áfram á viðeigandi mataræði með nægilegri dreifingu kolvetnaneyslu yfir daginn. Of þungir sjúklingar eiga að halda áfram á orkuskertu mataræði.

Ef skammtur gleymist á að taka hann um leið og sjúklingurinn man eftir því. Þó má ekki taka tvo skammta á sama tíma. Í slíkum tilvikum á að sleppa gleymda skammtinum.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Allar gerðir af bráðri efnaskiptablóðsýringu (svo sem mjólkursýrublóðsýring, ketónblóðsýring af völdum sykursýki)
- Fordá (pre-coma) af völdum sykursýki.
- Alvarleg nýrnabilun (gaukulsíunarhraði < 30 ml/mín.).
- Bráðaástand þar sem möguleiki er á að nýrnastarfsemi breytist, svo sem: vökvaþurrð, alvarleg sýking, lost.
- Sjúkdómar sem geta valdið súrefnisskort í vefjum (sérstaklega bráðir sjúkdómar eða versnun langvinns sjúkdóms), svo sem: ómeðhöndluð hjartabilun, öndunarfærabilun, nýlegt hjartadrep, lost.
- Lifrabilun, bráð áfengiseitrun, áfengissýki (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Almennt

Jentaduetto á ekki að nota handa sjúklingum með sykursýki af tegund 1.

Blóðsykursfall

Þegar linagliptin var bætt við súlfónýlúrealyf með metformín sem grunnmeðferð var tíðni blóðsykursfalls hærri en hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Þekkt er að súlfónýlúrealyf og insúlín valda blóðsykursfalli. Þess vegna skal gæta varúðar þegar Jentaduetto er notað samhliða súlfónýlúrealyfi og/eða insúlíni. Hafa skal í huga að minnka skammt súlfónýlúrealyfs eða insúlíns (sjá kafla 4.2).

Blóðsykursfall er ekki tilgreint sem aukaverkun fyrir linagliptin, metformín eða linagliptin ásamt metformíni. Í klínískum rannsóknum var tíðni blóðsykursfalls sambærilega lág hjá sjúklingum sem tóku linagliptin í samsettri meðferð með metformíni eða metformín eitt og sér.

Mjólkursýrublóðsýring

Mjólkursýrublóðsýring, sem kemur örsjaldan fyrir en er alvarlegur efnaskiptakvilli, kemur oftast fram við bráða versnandi nýrnastarfsemi eða hjarta- og öndunarfærasjúkdóma eða blóðsýkingu. Þegar bráð versnun nýrnastarfsemi á sér stað safnast metformín upp og eykur hættuna á mjólkursýrublóðsýringu.

Ef um vökvaskort er að ræða (alvarlegan niðurgang eða uppköst, hita eða skerta inntöku vökva) skal hætta tímabundið meðferð með metformíni og ráðlagt er að hafa samband við heilbrigðisstarfsmann.

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem fá metformín þegar hefja á meðferð með lyfjum sem geta valdið bráðri skerðingu á nýrnastarfsemi (t.d. blóðþrýstingslækkandi lyf, þvagræsilyf og bólgueyðandi verkjalyf). Aðrir áhættuþættir mjólkursýrublóðsýringar eru óhófleg áfengisneysla, skert lifrarstarfsemi, óviðunandi stjórn á sykursýki, ketóneitrun, langvarandi fasta og hvers kyns ástand sem tengist súrefnisskortri í vefjum, sem og samhliðanotkun lyfja sem geta valdið mjólkursýrublóðsýringu (sjá kafla 4.3 og 4.5).

Upplýsa skal sjúklinga og/eða umönnunaraðila um hættuna á mjólkursýrublóðsýringu. Mjólkursýrublóðsýring einkennist af mæði (e. acidotic dyspnoea), kviðverkjum, sinadrætti, þróttleysi og hitalækkun sem síðan fylgir dá. Ef grunur leikur á þessum einkennum ætti sjúklingurinn að hætta að taka metformín og leita tafarlaust til læknis. Niðurstöður greininga á rannsóknarstofu sýna fram á lækkað sýrustig blóðs ($< 7,35$), hækkuð mjólkursýrugildi í plasma ($> 5 \text{ mmól/l}$) og aukið anjóna-bil og hlutfall laktats/pýruvats.

Sjúklingar með þekkta eða grunaða hvatberasjúkdóma

Hjá sjúklingum með þekkta hvatberasjúkdóma eins og MELAS (hvatberaheilakvilla ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) heilkenni og MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður) er notkun metformíns ekki ráðlögð vegna hættu á versnun mjólkursýrublóðsýringar og fylgikvillum frá taugakerfi sem geta leitt til versunar sjúkdómsins.

Ef fram koma teikn og einkenni sem benda til MELAS heilkennis eða MIDD eftir inntöku metformíns skal tafarlaust hætta meðferð með metformíni og framkvæma greiningarmat.

Lyfjagjöf joðskuggaefna

Lyfjagjöf joðskuggaefna í æð getur leitt til nýrakvilla af völdum skuggaefnis sem leiðir til metformínuppsöfnunar og aukinnar hættu á mjólkursýrublóðsýringu. Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformíns og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.5.

Nýrnastarfsemi

Mæla skal gaukulsíunarhraða áður en meðferð er hafin og reglulega eftir það, sjá kafla 4.2. Metformín er ekki ætlað sjúklingum með gaukulsíunarhraða $< 30 \text{ ml/mín.}$ og hætta skal meðferð tímabundið þegar um er að ræða ástand sem hefur áhrif á nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3).

Hjartastarfsemi

Sjúklingar með hjartabilun eru í meiri hættu á súrefnisskortri og skertri nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með langvinna hjartabilun í jafnvægi má nota Jentaduetto ásamt reglulegu eftirliti með starfsemi hjarta og nýrna. Sjúklingar með bráða og óstöðuga hjartabilun mega ekki nota Jentaduetto (sjá kafla 4.3).

Skurðaðgerð

Við skurðaðgerð með svæfingu, mænu- eða utanbastsdeyfingu verður að gera hlé á metformínmeðferð. Meðferðina skal ekki hefja að nýju fyrr en 48 klukkustundum eftir aðgerð eða þegar sjúklingur getur nærst á ný og að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og að hún sé stöðug.

Aldraðir

Gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga sem eru 80 ára og eldri (sjá kafla 4.2).

Breytingar á sjúkdómsástandi sjúklinga þar sem hafði náðst stjórn á sykursýki af tegund 2

Jentaduetto inniheldur metformín og því skal strax meta hvort vísbendingar séu um ketónblóðsýringu eða mjólkursýrublóðsýringu ef sjúklingur með sykursýki af tegund 2 og undir góðri sykursýkistjórn með Jentaduetto þróar með sér frávík frá rannsóknarstofugildum eða klínísk veikindi (einkum óljós og illa skilgreind veikindi). Mat þetta á að taka til blóðsalta og ketóna í sermi, blóðsykurs og ef þurfa

þykir sýrustigs blóðs og magns laktats, pýrúvats og metformíns í blóði. Komi fram annað hvort form blóðsýringar verður að stöðva gjöf Jentadueto tafarlaust og gera aðrar viðeigandi ráðstafanir til leiðréttingar.

Bráð brisbólga

Notkun DPP-4 hemla hefur verið tengd við áhættu á að fá bráða brisbólgu. Bráð brisbólga hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka linagliptin. Í rannsókn á öryggi lyfsins með tilliti til hjarta- og æðakerfis og nýrna (CARMELINA) þar sem miðgildi áhorfstímabilsins var 2,2 ár, var tilkynnt um staðfesta bráða brisbólgu hjá 0,3% sjúklinga sem fengu linagliptin og 0,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Fræða skal sjúklinga um dæmigerð einkenni bráðrar brisbólgu. Ef grunur er um brisbólgu skal hætta meðferð með Jentadueto; ef bráð brisbólga er staðfest skal ekki hefja meðferð með Jentadueto að nýju. Gæta skal varúðar hjá sjúklingum með sögu um brisbólgu.

Blöðrusóttarlíki

Blöðrusóttarlíki hefur komið fram hjá sjúklingum sem taka linagliptin. Í CARMELINA rannsókninni var tilkynnt um blöðrusóttarlíki hjá 0,2% sjúklinga sem fengu meðferð með linagliptini og hjá engum sjúklingi sem fékk lyfleysu. Ef grunur er um blöðrusóttarlíki skal hætta meðferð með Jentadueto.

B12-vítamín

Metformín getur lækkað gildi B12-vítamíns. Hættan á lágum gildum B12-vítamíns eykst með hækkandi skammti metformíns, aukinni lengd meðferðar og/eða hjá sjúklingum með áhættuþætti sem vitað er að valda B12-vítamínskorti. Ef grunur leikur á B12-vítamínskorti (eins og blóðleysi eða taugakvilli) skal hafa eftirlit með þétni B12-vítamíns í sermi. Nauðsynlegt kann að vera að hafa reglubundið eftirlit með B12-vítamíni hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir B12-vítamínskorti. Halda skal meðferð með metformíni áfram eins lengi og hún þolist og ekki er frábending fyrir henni og veita skal viðeigandi meðferð við skorti á B12-vítamíni í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Þó hafa slíkar rannsóknir verið gerðar á hvoru virku efni um sig, þ.e. linagliptini og metformíni. Samhliða lyfjagjöf endurtekinna skammta af linagliptini og metformíni olli ekki teljandi breytingum á lyfjahvörfum linagliptins eða metformíns hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og sjúklingum.

Linagliptin

Mat á milliverkunum in vitro

Linagliptin er veikur samkeppnishemill og veikur til í meðallagi öflugur verkunarhemill CYP ísóensímsins CYP3A4, en hindrar ekki önnur CYP ísóensím. Það er ekki virkir CYP ísóensíma.

Linagliptin er hvarfefni P-glýkópróteins og er veikur hemill á flutning digoxíns fyrir tilstuðlan P-glýkópróteins. Samkvæmt þessum niðurstöðum og milliverkanarannsóknum *in vivo* er talið ólíklegt að linagliptin valdi milliverkunum við önnur P-gp hvarfefni.

Mat á milliverkunum in vivo

Áhrif annarra lyfja á linagliptin

Klínísk gögn sem greint er frá hér á eftir benda til þess að hættan á klínískt mikilvægum milliverkunum vegna lyfja sem gefin eru samhliða sé lítil.

Metformín:

Samhliða gjöf margra skammta metformínhydróklóríðs 850 mg gefið þrisvar á sólarhring ásamt 10 mg af linagliptini einu sinni á sólarhring breytti ekki lyfjahvörfum linagliptins hjá heilbrigðum einstaklingum á klínískt mikilvægan hátt.

Súlfónýlúrealyf:

Lyfjahvörf við jafnvægi fyrir 5 mg linagliptin breyttust ekki við samhliða gjöf staks 1,75 mg skammts af glíbenklamíði (glyburid).

Ritonavír:

Samhliða gjöf staks 5 mg skammts til inntöku af linagliptini og margra 200 mg skammta til inntöku af ritonavíri, sem er öflugur hemill P-glýkópróteins og CYP3A4, jók AUC u.þ.b. tvöfalt og C_{max} þrefalt fyrir linagliptin. Þétni óbundins lyfs, sem er yfirleitt minni en 1% af lækningalegum skammti linagliptins, jókst 4-5 falt eftir samhliða gjöf með ritonavíri. Eftirlíking af styrk linagliptins í plasma við jafnvægi með og án ritonavírs benti til þess að aukning í útsetningu muni ekki tengjast aukinni uppsöfnun. Þessar breytingar á lyfjahvörfum linagliptins voru ekki taldar vera klínískt mikilvægar. Þess vegna er ekki búist við klínískt mikilvægum milliverkunum við aðra P-glýkóprótein/CYP3A4 hemla.

Rifampicín:

Samhliða gjöf margra skammta af 5 mg linagliptini ásamt rifampicíni, sem er öflugur virkir P-glýkópróteins og CYP3A4, olli minnkun á AUC um 39,6% og á C_{max} um 43,8% fyrir linagliptin við jafnvægi og minnkaði DPP-4 hömlun við lágstyrk um 30%. Því er ekki víst að full verkun linagliptins náist við samhliða notkun öflugra P-gp virkja, sérstaklega ef um langtímanotkun er að ræða. Samhliðanotkun með öðrum öflugum virkjum P-glýkópróteins og CYP3A4, eins og karbamazepíni, fenóbarbítali og fenýtóíni, hefur ekki verið rannsökuð.

Áhrif linagliptins á önnur lyf

Í klínískum rannsóknum, eins og greint er frá hér á eftir, hafði linagliptin ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf metformíns, glyburids, simvastatíns, warfaríns, digoxíns eða getnaðarvarnarlyfja til inntöku og sýndi merki *in vivo* um litla tilhneigingu til milliverkana við hvarfefni CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glýkóprótein og flutningsprótein fyrir lífrænar katjónir (OCT (organic cationic transporter)).

Metformín:

Samhliða gjöf margra daglegra skammta af 10 mg linagliptini ásamt 850 mg metformínhýdróklóríði, sem er OCT hvarfefni, hafði ekki veruleg áhrif á lyfjahvörf metformíns hjá heilbrigðum einstaklingum. Því er linagliptin ekki hemill flutnings fyrir tilstilli OCT.

Súlfónýlúrealyf:

Samhliða gjöf margra skammta af 5 mg linagliptini til inntöku og staks 1,75 mg skammts til inntöku af glíbenklamíði (glyburid) leiddi til 14% minnkunar, sem ekki var klínískt mikilvæg, fyrir bæði AUC og C_{max} fyrir glíbenklamíð. Vegna þess að glíbenklamíð umbrotnar fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP2C9 styðja þessi gögn einnig þá niðurstöðu að linagliptin sé ekki hemill CYP2C9. Ekki er búist við klínískt mikilvægum milliverkunum við önnur súlfónýlúrealyf (t.d. glípízíð, tolbutamíð og glímepíríð) sem, eins og glíbenklamíð, hverfa fyrst og fremst brott fyrir tilstilli CYP2C9.

Digoxín:

Samhliða gjöf margra skammta af 5 mg linagliptini ásamt mörgum skömmtum af 0,25 mg digoxíni hafði ekki áhrif á lyfjahvörf digoxíns hjá heilbrigðum einstaklingum. Því er linagliptin ekki hemill flutnings fyrir tilstilli P-glýkópróteins *in vivo*.

Warfarín:

Margir daglegir skammtar af 5 mg linagliptini breyttu ekki lyfjahvörfunum fyrir S(-) eða R(+) warfarín, sem er hvarfefni CYP2C9, gefið í stökum skammti.

Simvastatín:

Margir daglegir skammtar linagliptins höfðu lágmarks áhrif á lyfjahvörf simvastatíns, sem er næmt hvarfefni CYP3A4, við jafnvægi hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir gjöf umfram meðferðarskammta af 10 mg linagliptini ásamt 40 mg af simvastatíni daglega í 6 daga jókst AUC í plasma fyrir simvastatín um 34% og C_{max} í plasma um 10%.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku:

Samhliða gjöf með 5 mg linagliptini breytti ekki lyfjahvörfum levonorgestrels eða ethinylestradiols við jafnvægi.

Metformín

Samsetningar sem krefjast varúðarráðstafana fyrir notkun

Sykursterar (til inntöku og staðbundinnar notkunar), beta-2-örvar og þvagræsilyf hafa blóðsykurshækkandi eiginleika. Upplýsa skal sjúklinginn og framkvæma tíðar mælingar á blóðsykri, einkum í upphafi meðferðar með slíkum lyfjum. Ef þörf er á skal aðlaga skammt blóðsykurslækkandi lyfs meðan á meðferð með lyfinu stendur og við lok hennar.

Sum lyf geta haft neikvæð áhrif á nýrnastarfsemi, sem getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu, t.d. bólgueyðandi verkjalyf, þar með taldir sértækir cýkló-oxýgenasa (COX) II-hemlar, ACE-hemlar, angíótensín II-viðtakablokkar og þvagræsilyf, einkum hávirkni þvagræsilyf. Nauðsynlegt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi þegar notkun slíkra lyfja samhliða metformíni er hafin eða við samhliða notkun þeirra og metformíns.

Flutningsprótein fyrir lífrænar katjónir (OCT)

Metformín er hvarfefni beggja flutningspróteinanna OCT1 og OCT2. Samhliða gjöf metformíns með

- OCT1 hemlum (svo sem verapamíli) getur dregið úr verkun metformíns.
- OCT1 virkjum (svo sem rifampicíni) getur aukið frásog metformíns úr meltingarvegi og verkun þess.
- OCT2 hemlum (svo sem címetidíni, dólútegravíri, ranólazíni, trímétóprími, vandetaníbi, ísavúkónasóli) getur dregið úr brotthvarfi metformíns um nýru og þar með leitt til aukinnar þétni metformíns í plasma.
- Hemlum sem virka bæði á OCT1 og OCT2 (svo sem crízótíníbi, olaparíbi) getur breytt verkun og brotthvarfi metformíns um nýru.

Því er mælt með að gæta varúðar, einkum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þegar þessi lyf eru gefin samhliða metformíni þar sem þétni metformíns í plasma getur aukist. Ef á þarf að halda má íhuga að aðlaga skammta af metformíni þar sem OCT hemlar/virkjar geta breytt verkun metformíns.

Ekki er mælt með samhliða notkun

Áfengi

Áfengiseitrun tengist aukinni hættu á mjólkursýrublóðsýringu, einkum í þeim tilvikum sem um föstu, vannæringu eða skerta lifrarstarfsemi er að ræða.

Joðskuggaefni

Fyrir eða þegar myndgreiningin fer fram skal gera hlé á notkun metformíns og ekki hefja notkun á ný fyrr en eftir að minnsta kosti 48 klst., að því tilskildu að nýrnastarfsemi hafi verið endurmetin og staðfest að hún sé stöðug, sjá kafla 4.2 og 4.4.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Notkun linagliptíns hefur ekki verið rannsökuð hjá þunguðum konum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Takmarkaðar upplýsingar benda til þess að ekki séu tengsl á milli notkunar á metformíni hjá þunguðum konum og hættu á meðfæddri vansköpun. Dýrarannsóknir með metformíni benda ekki til skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Forklínískar rannsóknir á æxlun bentu ekki til aukinna vansköpunarvaldandi áhrifa vegna samhliða notkunar linagliptíns og metformíns.

Ekki má nota Jentadueto á meðgöngu. Ef sjúklingurinn fyrirhugar þungun eða ef þungun á sér stað, á að hætta meðferð með Jentadueto og skipta yfir í insúlínmeðferð eins fljótt og auðið er til að lágmarka hættuna á vansköpun fósturs sem tengist óeðlilegu gildi blóðsykurs.

Brjóstagjöf

Dýrarannsóknir hafa sýnt að bæði metformín og linagliptín skiljast út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Metformín skilst út í brjóstamjólk í litlu magni. Ekki er þekkt hvort linagliptín skilst út í brjóstamjólk. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Jentaduetu.

Frjósemi

Áhrif Jentaduetu á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð. Linagliptín hafði ekki skaðleg áhrif á frjósemi hjá karl- eða kvenkyns rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Jentaduetu hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Samt sem áður ætti að vara sjúklinga við hættunni á blóðsykursfalli þegar Jentaduetu er notað ásamt öðrum sykursýkislyfjum sem vitað er að geta valdið blóðsykursfalli (t.d. súlfónýlúrealyf).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi linagliptíns 2,5 mg tvisvar á sólarhring (eða sem jafngildir skammtinum 5 mg einu sinni á sólarhring) ásamt metformíni hefur verið metið hjá meira en 6.800 sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Í samanburðarrannsóknum með lyfleysu voru meira en 1.800 sjúklingar meðhöndlaðir með meðferðarskammti af annaðhvort 2,5 mg af linagliptíni tvisvar á sólarhring (eða sem jafngildir skammtinum 5 mg af linagliptíni einu sinni á sólarhring) ásamt metformíni í $\geq 12/24$ vikur.

Í safngreiningu þeirra sjö samanburðarrannsókna með lyfleysu var heildartíðni aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og metformín svipuð og fyrir linagliptín 2,5 mg og metformín (54,3 og 49,0%). Tíðni meðferðarloka vegna aukaverkana var svipuð hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og metformín og hjá sjúklingum sem fengu linagliptín og metformín (3,8% og 2,9%).

Algengasta aukaverkunin sem greint var frá fyrir linagliptín ásamt metformíni var niðurgangur (1,6%), hlutfallið var svipað fyrir metformín ásamt lyfleysu (2,4%).

Blóðsykursfall getur átt sér stað við notkun Jentaduetu ásamt súlfónýlúrealyfi (≥ 1 tilfelli af 10 sjúklingum).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint hefur verið frá í klínískum rannsóknum fyrir linagliptín+metformín samsetninguna eða við notkun lyfja með öðru virka efninu (linagliptín eða metformín) í klínískum rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins eru sýndar hér fyrir neðan eftir líffæraflokkum. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá fyrir annað af virku efnunum geta hugsanlega verið aukaverkanir af Jentaduetu, jafnvel þótt þær hafi ekki komið fram í klínískum rannsóknum á lyfinu.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og rauntíðni. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) eða koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 2 Aukaverkanir sem greint hefur verið frá hjá sjúklingum sem fengu linagliptin+metformín eitt og sér (sem eitt virkt efni eða samsetning) eða sem viðbót við aðra meðferð við sykursýki í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu

Líffæraflokkur Aukaverkun	Tíðni aukaverkunar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	
Nefkoksbólga	sjaldgæfar
Ónæmiskerfi	
Ofnæmi (t.d. auðreitni í berkjum)	sjaldgæfar
Efnaskipti og næring	
Blóðsykursfall ¹	mjög algengar
Mjólkursýrublóðsýring [§]	koma örsjaldan fyrir
Lækkun/skortur á B12-vítamíni ^{§, †}	algengar
Taugakerfi	
Truflun á bragðskyni [§]	algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
Hósti	sjaldgæfar
Meltingarfæri	
Minnkuð matarlyst	sjaldgæfar
Niðurgangur	algengar
Ógleði	algengar
Brisbólga	mjög sjaldgæfar [#]
Uppköst	sjaldgæfar
Hægðatregða ²	sjaldgæfar
Kviðverkir [§]	mjög algengar
Lifur og gall	
Brengluð lifrarstarfsemi ²	sjaldgæfar
Lifrabólga [§]	koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	
Ofnæmisbjúgur	mjög sjaldgæfar
Ofsakláði	mjög sjaldgæfar
Húðroði [§]	koma örsjaldan fyrir
Útbrot	sjaldgæfar
Kláði	sjaldgæfar
Blöðrusóttarlíki	mjög sjaldgæfar [#]
Rannsóknaniðurstöður	
Hækkun amýlasa	sjaldgæfar
Hækkaður lípasi*	algengar

* Byggt á hækkun lípasa > 3x eðlileg efri mörk sem kom fram í klínískum rannsóknum

Byggt á rannsókn á öryggi linagliptins með tilliti til hjarta- og æðakerfis og nýrna (CARMELINA), sjá einnig hér að neðan

§ Greindar aukaverkanir af metformín einlyfjameðferð. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir metformín fyrir frekari upplýsingar

† Sjá kafla 4.4

¹ Aukaverkanir sem komu fram í samsettri meðferð með Jentadueto ásamt súlfónýlúrealyfi

² Aukaverkanir sem komu fram í samsettri meðferð með Jentadueto ásamt insúlíni

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Blóðsykursfall

Í einni rannsókn var linagliptin gefið sem viðbót við metformín ásamt súlfónýlúrealyfi. Þegar linagliptin og metformín voru gefin samhliða súlfónýlúrealyfi var blóðsykursfall algengasta aukaverkunin sem greint var frá (linagliptin ásamt metformíni ásamt súlfónýlúrealyfi 23,9% og 16,0% með lyfleysu ásamt metformíni ásamt súlfónýlúrealyfi).

Þegar linagliptin og metformín voru gefin samhliða insúlíni var blóðsykursfall algengasta aukaverkunin sem greint var frá, en tíðnin var svipuð og þegar lyfleysa og metformín voru gefin samhliða insúlíni (linagliptin ásamt metformíni ásamt insúlíni 29,5% og 30,9% hjá hópnum sem fékk lyfleysu ásamt metformíni ásamt insúlíni) með lága tíðni alvarlegra (sem kröfðust meðferðar) tilfella (1,5% og 0,9%).

Aðrar aukaverkanir

Einkenni frá meltingarfærum eins og ógleði, uppköst, niðurgangur og minnkuð matarlyst og kviðverkir koma oftast fram við upphaf meðferðar með Jentadueto eða metformínhydróklóríði og ganga yfirleitt sjálfkrafa til baka. Til að koma í veg fyrir einkennin er mælt með að Jentadueto sé tekið með eða eftir máltíð. Lyfið þolist betur í maga og þörmum ef skammtur af metformínhydróklóríði er aukinn hægt.

Rannsókn á öryggi linagliptins með tilliti til hjarta- og æðakerfis og nýrna (CARMELINA)

Í CARMELINA rannsókninni var öryggi linagliptins með tilliti til hjarta- og æðakerfis og nýrna metið í samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem voru í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm vegna sögu um staðfestan stóræða- eða nýrnasjúkdóm (sjá kafla 5.1). Rannsóknin tók til 3.494 sjúklinga sem fengu meðferð með linagliptini (5 mg) og 3.485 sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Báðum meðferðunum var bætt við hefðbundna meðferð sem miðar að því að ná svæðisbundnum viðmiðum fyrir HbA_{1c} og áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma. Heildartíðni aukaverkana og alvarlegra aukaverkana hjá sjúklingum sem fengu linagliptin var svipuð og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Öryggisupplýsingar úr rannsókninni voru í samræmi við þær upplýsingar sem lágu fyrir um öryggi linagliptins.

Í meðferðarhópnum var tilkynnt um verulegt blóðsykursfall (sem krafðist meðferðar) hjá 3,0% sjúklinga á linagliptini og 3,1% sjúklinga á lyfleysu. Hjá sjúklingum sem notuðu súlfonýlúrealýf við upphaf rannsóknar var tíðni verulegs blóðsykursfalls 2,0% hjá sjúklingum sem fengu linagliptin og 1,7% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Hjá sjúklingum sem notuðu insúlín við upphaf rannsóknar var tíðni verulegs blóðsykursfalls 4,4% hjá sjúklingum sem fengu linagliptin og 4,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu.

Á öllu rannsóknartímabilinu var tilkynnt um staðfesta bráða brisbólgu hjá 0,3% sjúklinga sem fengu linagliptin og 0,1% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Í CARMELINA rannsókninni var tilkynnt um blöðrusóttarlíki hjá 0,2% sjúklinga sem fengu meðferð með linagliptini og hjá engum sjúklingi sem fékk lyfleysu

Börn

Á heildina litið var öryggi linagliptins í klínískum rannsóknum hjá börnum með sykursýki af tegund 2 á aldrinum 10 til 17 ára svipað og hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Linagliptin

Í klínískum samanburðarrannsóknum hjá heilbrigðum einstaklingum voru allt að 600 mg af linagliptini (sem jafngildir 120-földum ráðlögðum skammti) í einum skammti ekki tengd við skammtaháða aukningu í aukaverkunum. Engin reynsla er af skömmtum stærri en 600 mg hjá mönnum.

Metformín

Blóðsykursfall hefur ekki komið fram við notkun metformínhýdróklóríðs í skömmtum sem eru allt að 85 g, þó hefur mjólkursýrublóðsýring komið fram við slíkar aðstæður. Mikil ofskömmtn metformínhýdróklóríðs eða samhliða áhætta getur leitt til mjólkursýrublóðsýringar. Mjólkursýrublóðsýring er lífshættulegt ástand og verður að meðhöndla á spítala. Árangursríkasta aðferðin til að fjarlægja laktat og metformínhýdróklóríð úr blóði er með blóðskilun.

Meðferð

Komi til ofskömmtnar er skynsamlegt að beita venjulegri stuðningsmeðferð, t.d. fjarlægja lyf sem ekki hefur frásogast úr meltingarvegi, viðhafa klínískt eftirlit og grípa til klínískra aðgerða ef þörf krefur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sykursýkislyf, blóðsykurslækkandi lyf til inntöku í blöndum, ATC-flokkur: A10BD11.

Jentadueto er blanda tveggja blóðsykurslækkandi lyfja sem bæta upp verkunarhátt hvors annars og bæta þannig blóðsykursstjórn hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2: linagliptin, dípeptidýl peptíðasa-4 (DPP-4) hemill og metformínhýdróklóríð, sem tilheyrir flokki bígvaníða.

Linagliptin

Verkunarháttur

Linagliptin er hemill ensímsins DPP-4 (dípeptidýl peptíðasi-4) sem er ensím sem á þátt í að gera incretin hormónin GLP-1 (glucagon-like peptide-1) og GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) óvirk. Þessi hormón eru brotin hratt niður af ensíminu DPP-4. Bæði incretin hormónin taka þátt í lífeðlisfræðilegri stjórnun glúkósajafnvægis. Incretin hormónum er seytt við lág grunnildi allan daginn og gildin hækka strax eftir neyslu fæðu. GLP-1 og GIP auka myndun insúlíns og seytingu frá betafrumum í brisi þegar til staðar eru eðlileg og hækkuð gildi glúkósa í blóði. Jafnframt minnkar GLP-1 einnig seytingu glúkagons frá alfafrumum í brisi, sem veldur minnkun á losun glúkósa úr lifur. Linagliptin hefur mikla en afturkræfa bindisækni í DPP-4 sem leiðir þannig til viðvarandi hækkunar og lengingar á virkum gildum incretin hormónanna. Linagliptin eykur, háð glúkósa, seytingu insúlíns og minnkar seytingu glúkagons sem veldur heildarbreytingu til batnaðar á glúkósajafnvægi. Linagliptin binst valbundið við DPP-4 og sýnir > 10.000-falda valvísi samanborið við DPP-8 eða DPP-9 virkni *in vitro*.

Metformín

Verkunarháttur

Metformínhýdróklóríð er bígvaníð með blóðsykurslækkandi áhrif, sem lækkar bæði grunnþéttni glúkósa í plasma og þéttni glúkósa í plasma eftir máltíðir. Það örvar ekki seyti insúlíns og veldur því ekki blóðsykursfalli.

Verkun metformínhýdróklóríðs getur verið á þrennan hátt:

- (1) dregur úr framleiðslu glúkósa í lifur með því að hamla nýmyndun glúkósa og glýkógensundrun,
- (2) í vöðvum, með því að auka insúlínnæmi, auka útlæga upptöku og nýtingu glúkósa,
- (3) og seinkar frásogi glúkósa í þörmum.

Metformínhýdróklóríð örvar myndun glýkógens innan frumu með því að verka á glýkógensýntasa. Metformínhýdróklóríð eykur flutningsgetu allra tegunda himnuflutningspróteina glúkósa, sem þekkt eru í dag.

Metformínhýdróklóríð hefur jákvæð áhrif á umbrot fitu hjá mönnum, óháð verkun á blóðsykur. Þetta hefur komið fram við meðferðarskammta í meðallöngum til langtíma klínískum samanburðarrannsóknum: metformínhýdróklóríð lækkar gildi heildarkólesteróls, LDL-kólesteróls og þríglýseríða.

Verkun og öryggi

Linagliptin sem viðbót við meðferð með metformíni

Verkun og öryggi linagliptins í samsettri meðferð með metformíni, hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á einlyfjameðferð með metformíni, var metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu, sem stóð yfir í 24 vikur. Linagliptin til viðbótar við metformín leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á HbA_{1c} (-0,64% breyting samanborið við lyfleysu) frá meðalgrunngildi HbA_{1c} sem var 8%. Linagliptin leiddi einnig til marktækrar breytingar til batnaðar á fastandi plasmaglúkósa um -21,1 mg/dl og um -67,1 mg/dl á glúkósa, 2 klst. eftir máltíð (post-prandial glucose (PPG)), samanborið við lyfleysu, og jafnframt náði stærra hlutfall sjúklinga markmiði HbA_{1c} sem var < 7% (28,3% á linagliptini miðað við 11,4% á lyfleysu). Tíðni blóðsykursfalls hjá sjúklingum á meðferð með linagliptini var svipuð og með lyfleysu. Ekki var marktækur munur á líkamsþyngd milli hópanna.

Í 24-vikna þáttarrannsókn (factorial study) með samanburði við lyfleysu á upphafsmeðferð, gáfu linagliptin 2,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring ásamt metformíni (500 mg eða 1.000 mg tvisvar sinnum á sólarhring) marktækt betri niðurstöður varðandi viðmiðunarþætti blóðsykurs samanborið við hvora einlyfjameðferðina eins og samantektin í töflu 3 (meðalgrunngildi HbA_{1c} 8,65%) sýnir.

Tafla 3: Viðmiðunarþættir varðandi blóðsykur í lokaheimsókn (24 vikna rannsókn) fyrir linagliptin og metformín, eingöngu eða í samsettri meðferð hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem ekki hafði náðst fullnægjandi stjórn á með sérstöku mataræði og líkamspjálfun

	Lyfleysa	Linagliptin 5 mg einu sinni á sólarhring¹	Metformín HCl 500 mg tvisvar á sólarhring	Linagliptin 2,5 mg tvisvar á sólarhring¹ + metformín HCl 500 mg tvisvar á sólarhring	Metformín HCl 1.000 mg tvisvar á sólarhring	Linagliptin 2,5 mg tvisvar á sólarhring¹ + metformín HCl 1.000 mg tvisvar á sólarhring
HbA_{1c} (%)						
Fjöldi sjúklinga	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Grunnlína (meðaltal)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Breyting frá grunnlínu (aðlagð meðaltal)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Mismunur frá lyfleysu (aðlagð meðaltal) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Sjúklingar (n, %) sem náðu HbA _{1c} < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Sjúklingar (%) sem fengu neyðarmeðferð	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
Fastandi plasmaglúkósi (mg/dl)						
Fjöldi sjúklinga	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Grunnlína (meðaltal)	203	195	191	199	191	196
Breyting frá grunnlínu (aðlagð meðaltal)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Mismunur frá lyfleysu (aðlagð meðaltal) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Heildardagskammtur af linagliptini er 5 mg

Meðallækkun HbA_{1c} frá grunnlínu var almennt meiri hjá sjúklingum með hærri grunnlínugildi HbA_{1c}. Áhrif á fitu í plasma voru almennt engin. Þyngdartap við samsetta meðferð með linagliptini og metformíni var svipað og sást við notkun metformíns eingöngu eða lyfleysu; engin þyngdabreyting varð frá grunnlínu hjá sjúklingum sem voru eingöngu á linagliptini. Tíðni blóðsykursfalls var svipuð í meðferðarhópunum (lyfleysa 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformín 2,1%, og linagliptin 2,5 mg ásamt metformíni tvisvar á sólarhring 1,4%).

Verkun og öryggi linagliptins 2,5 mg tvisvar á sólarhring á móti 5 mg á sólarhring einu sinni á sólarhring ásamt metformíni, hjá sjúklingum með ófullnægjandi blóðsykursstjórn á einlyfjameðferð með metformíni, var metin í tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 12 vikur. Linagliptin 5 mg einu sinni á sólarhring og 2,5 mg tvisvar sinnum á sólarhring leiddi til sambærilegrar (CI: -0,07; 0,19) marktækrar lækkunar HbA_{1c} sem var -0,80% (frá grunnlínu 7,98%) og -0,74% (frá grunnlínu 7,96%) samanborið við lyfleysu. Tíðni blóðsykursfalls hjá sjúklingum á meðferð með linagliptini var svipuð og með lyfleysu. Ekki var marktækur munur á líkamsþyngd milli hópanna.

Linagliptin sem viðbót við samsetta meðferð með metformíni og súlfónýlúrealýfi

Samanburðarrannsókn með lyfleysu sem stóð yfir í 24 vikur var gerð til að meta verkun og öryggi linagliptins 5 mg borið saman við lyfleysu hjá sjúklingum sem ekki eru á fullnægjandi meðferð með metformíni og súlfónýlúrealýfi. Linagliptin leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á HbA_{1c} (-0,62% breyting borið saman við lyfleysu) frá meðalgrunnigildi HbA_{1c} sem var 8,14%. Linagliptin leiddi einnig til marktækrar breytingar til batnaðar hjá sjúklingum sem náðu HbA_{1c} < 7,0% (31,2% sem voru á linagliptini miðað við 9,2% á lyfleysu) og einnig á fastandi plasmaglúkósa með -12,7 mg/dl lækkun samanborið við lyfleysu. Ekki var marktækur munur á líkamsþyngd milli hópanna.

Linagliptin sem viðbót við samsetta meðferð með metformíni og empagliflozini

Hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórn á blóðsykri með metformíni og empagliflozini (10 mg (n = 247) eða 25 mg (n = 217)) gaf 24 vikna meðferð með linagliptini 5 mg sem viðbót við meðferð aðlagða meðallækkun á HbA_{1c} frá grunnigildi um -0,53% (marktækur munur miðað við lyfleysu sem viðbót við meðferð -0,32% (95% CI -0,52, -0,13) og -0,58% (marktækur munur miðað við lyfleysu sem viðbót við meðferð -0,47% (95% CI -0,66; -0,28), talið í sömu röð. Tölfræðilega marktækt stærra hlutfall sjúklinga sem voru með grunnigildi HbA_{1c} ≥ 7,0% og fengu linagliptin 5 mg náðu markmiðinu HbA_{1c} upp á < 7% samanborið við þá sem fengu lyfleysu.

Linagliptin í samsettri meðferð með metformíni og insúlíni

Gerð var 24 vikna samanburðarrannsókn með lyfleysu til þess að meta verkun og öryggi linagliptins (5 mg einu sinni á sólarhring) til viðbótar við insúlín með eða án metformíns. Í rannsókninni fengu 83% sjúklinga metformín í samsettri meðferð með insúlíni. Linagliptin í samsettri meðferð með metformíni ásamt insúlíni leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á HbA_{1c} hjá þessum undirhópi með -0,68% (CI: -0,78; -0,57) aðlagða meðalbreytingu frá grunnlínu (meðal grunnlínugildi HbA_{1c} 8,28%) samanborið við lyfleysu í samsettri meðferð með metformíni ásamt insúlíni. Hjá hvorugum hópnum var mikilvæg breyting á líkamsþyngd frá grunnlínu.

Linagliptin, 24 mánaða niðurstöður, sem viðbót við metformín samanborið við glímepíríð

Í rannsókn, sem bar saman verkun og öryggi viðbótarmeðferðar með linagliptini 5 mg eða glímepíríði (meðalskammtur 3 mg) hjá sjúklingum með ófullnægjandi stjórnun á blóðsykri á einlyfjameðferð með metformíni, var meðallækkun HbA_{1c} -0,16% með linagliptini (meðalgrunnigildi HbA_{1c} 7,69%) og -0,36% með glímepíríði (meðalgrunnigildi HbA_{1c} 7,69%) með meðalmismun á meðferð 0,20% (97,5% öryggisbil: 0,09, 0,299). Tíðni blóðsykursfalls hjá hópnum sem fékk linagliptin (7,5%) var marktækt lægri en hjá hópnum sem fékk glímepíríð (36,1%). Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með linagliptini kom fram marktæk meðallækkun frá grunnlínu á líkamsþyngd samanborið við marktæka þyngdaraukningu hjá sjúklingum sem fengu glímepíríð (-1,39 miðað við +1,29 kg).

Linagliptin sem viðbótarmeðferð hjá öldruðum (aldur ≥ 70 ár) með sykursýki af tegund 2

Verkun og öryggi linagliptins hjá öldruðum (aldur ≥ 70 ár) með sykursýki af tegund 2 var metið í tvíblindri rannsókn sem stóð yfir í 24 vikur. Sjúklingarnir fengu metformín og/eða súlfónýlúrealyf og/eða insúlín sem grunnmeðferð. Skammtar í grunnsykursýkismeðferð voru hafðir stöðugir fyrstu 12 vikurnar en eftir þann tíma mátti breyta skömmtum. Linagliptin leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á HbA_{1c} (-0,64% breyting, samanborið við lyfleysu eftir 24 vikur), frá meðalgrunngildi HbA_{1c} sem var 7,8%. Linagliptin leiddi einnig til marktækrar breytingar til batnaðar á fastandi plasmaglúkósa, samanborið við lyfleysu. Ekki var marktækur munur á líkamsþyngd milli hópanna.

Í safngreiningu hjá öldruðum (aldur ≥ 70 ára) sjúklingum með sykursýki af tegund 2 ($n = 183$) sem fengu metformín og grunninsúlín sem grunnmeðferð, leiddi linagliptin í samsettri meðferð með metformíni ásamt insúlíni til marktækrar breytingar til batnaðar á HbA_{1c} gildum með -0,81% (CI: -1,01; -0,61) aðlagða meðalbreytingu frá grunnlínu (meðalgrunngildi HbA_{1c} 8,13%) samanborið við lyfleysu í samsettri meðferð með metformíni ásamt insúlíni.

Rannsókn á öryggi linagliptins með tilliti til hjarta- og æðakerfis og nýrna (CARMELINA)

CARMELINA var slembiröðuð rannsókn hjá 6.979 sjúklingum með sykursýki af tegund 2 sem voru í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm vegna sögu um staðfestan stóræða- eða nýrnasjúkdóm sem fengu meðferð með linagliptini 5 mg (3.494) eða lyfleysu (3.485) sem bætt var við hefðbundna meðferð sem miðar að því að ná svæðisbundnum viðmiðum fyrir HbA_{1c} , áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma og nýrnasjúkdóma. Rannsóknin tók til 1.211 (17,4%) sjúklinga ≥ 75 ára og 4.348 (62,3%) sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi. Um það bil 19% þátttakendanna voru með áætlaðan gauksúslunarhraða (eGFR) ≥ 45 til < 60 ml/mín./1,73 m², 28% þátttakenda voru með eGFR ≥ 30 til < 45 ml/mín./1,73 m² og 15% voru með eGFR < 30 ml/mín./1,73 m². Meðalgrunngildi HbA_{1c} í upphafi var 8,0%.

Rannsóknin var hönnuð til þess að sýna fram á jafngildi (non-inferiority) fyrir aðalendapunkt hjarta- og æðasjúkdóms sem var samsettur úr fyrsta tilviki dauðsfalls vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða hjartadreps sem ekki var banvænt eða heilaslags sem ekki var banvænt (3P-MACE). Samsetti endapunkturinn fyrir nýru var skilgreindur sem dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms eða viðvarandi nýrnasjúkdómur á lokastigi eða viðvarandi lækkun á eGFR sem nam að minnsta kosti 40%.

Eftir eftirfylgni sem nam að miðgildi 2,2 árum hafði linagliptin, þegar því var bætt við venjubundna umönnun, ekki í för með sér aukna hættu á meiriháttar aukaverkunum á hjarta- og æðakerfi eða nýru. Ekki var aukin áhætta á sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar sem var aukaendapunktur samanborið við venjubundna umönnun án linagliptins hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 (sjá töflu 4).

Tafla 4: Niðurstöður fyrir hjarta- og æðakerfi og nýru hjá meðferðarhópi í CARMELINA rannsókninni

	Linagliptin 5 mg		Lyfleysa		Áhættuhlutfall
	Fjöldi einstaklinga (%)	Nýgengishlutfall á hver 1.000 sjúklingaár	Fjöldi einstaklinga (%)	Nýgengishlutfall á hver 1.000 sjúklingaár	(95% CI)
Fjöldi sjúklinga	3.494		3.485		
Fyrsti samsetti endapunkturinn fyrir hjarta- og æðakerfi (dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt, heilaslag sem ekki var banvænt)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)*
Annar samsetti endapunkturinn fyrir nýru (dauðsfall vegna nýrnasjúkdóms, nýrnasjúkdómur á lokastigi, 40% viðvarandi lækkun á eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Dauðsfall af öllum orsökum	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* Prófun á jafngildi til að sýna fram á að efri mörkin 95% CI fyrir áhættuhlutfallið séu lægri en 1,3

Í greiningum á framvindu albúmínmigu (breyting frá eðlilegu gildi albúmíns í þvagi yfir í míkro- eða makróalbúmínmigu eða frá míkroalbúmínmigu yfir í makróalbúmínmigu) var áætlað áhættuhlutfall 0,86 (95% CI 0,78; 0,95) fyrir linagliptin samanborið við lyfleysu.

Rannsókn á öryggi linagliptins með tilliti til hjarta- og æðakerfis (CAROLINA)

CAROLINA var slembiröðuð rannsókn hjá 6.033 sjúklingum með snemmkomna sykursýki af tegund 2 sem voru í aukinni hættu á að fá hjarta- og æðasjúkdóm eða voru með staðfesta fylgikvilla sem fengu meðferð með linagliptini 5 mg (3.023) eða glímepíríði 1-4 mg (3.010) sem bætt var við hefðbundna meðferð (þ.m.t. grunnmeðferð með metformíni hjá 83% sjúklinga) sem miðar að því að ná svæðisbundnum viðmiðum fyrir HbA_{1c} og áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma. Meðalaldur í rannsóknarhópnum var 64 ár og tók til 2.030 (34%) sjúklinga ≥ 70 ára. Í rannsóknarhópnum voru 2.089 (35%) sjúklingar með hjarta- og æðasjúkdóma og 1.130 (19%) sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi með eGFR < 60 ml/mín/1,73 m² í upphafi. Meðalgrunngildi HbA_{1c} í upphafi var 7,15%.

Rannsóknin var hönnuð til þess að sýna fram á jafngildi (non-inferiority) fyrir aðalendapunkt hjarta- og æðasjúkdóms sem var samsettur úr fyrsta tilviki dauðsfalls vegna hjarta- og æðasjúkdóms eða hjartadreps sem ekki var banvænt eða heilaslags sem ekki var banvænt (3P-MACE).

Eftir eftirfylgni sem nam að miðgildi 6,25 árum hafði linagliptin sem bætt var við hefðbundna meðferð ekki í för með sér aukna hættu á meiriháttar aukaverkunum á hjarta- og æðakerfi (tafla 5) samanborið við glímepíríð. Niðurstöður voru sambærilegar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með eða án metformíns.

Tafla 5: Meiriháttar aukaverkanir á hjarta- og æðakerfi (MACE) og dauðsföll eftir meðferðarhópi í CAROLINA rannsókninni

	Linagliptin 5 mg		Glímepíríð (1-4 mg)		Áhættuhlutfall
	Fjöldi einstaklinga (%)	Nýgengishlutfall á hver 1.000 sjúklingaár	Fjöldi einstaklinga (%)	Nýgengishlutfall á hver 1.000 sjúklingaár	(95% CI)
Fjöldi sjúklinga	3.023		3.010		
Fyrsti samsetti endapunkturinn fyrir hjarta- og æðakerfi (dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms, hjartadrep sem ekki var banvænt, heillaslag sem ekki var banvænt)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)*
Dauðsfall af öllum orsökum	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Dauðsfall vegna hjarta- og æðasjúkdóms	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Sjúkrahúsinnlögn vegna hjartabilunar	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* Prófun á jafngildi til að sýna fram á að efri mörkin 95% CI fyrir áhættuhlutfallið séu lægri en 1,3

Á öllu meðferðartímabilinu (miðgildistími á meðferð 5,9 ár) var tíðni sjúklinga sem fengu í meðallagi mikið eða verulegt blóðsykursfall 6,5% hjá þeim sem fengu linagliptin samanborið við 30,9% hjá þeim sem fengu glímepíríð, verulegt blóðsykursfall kom fram hjá 0,3% sjúklinga sem fengu linagliptin samanborið við 2,2% hjá þeim sem fengu glímepíríð.

Metformín

Framsýn slembuð rannsókn (UKPDS) hefur staðfest langtímaávinning af öflugri blóðsykursstjórn hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Greining niðurstaðna varðandi sjúklinga í yfirþyngd sem meðhöndlaðir voru með metformíni eftir að sérstakt mataræði eingöngu hafði ekki borið árangur sýndi:

- marktæka minnkun raunáhættu á öllum sykursýkistengdum fylgikvillum í metformín hópnum (29,8 tilvik/1.000 sjúklingaár) miðað við sérstakt mataræði eingöngu (43,3 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p = 0,0023$, og miðað við hópana á súlfónýlúrealyfi og einlyfjameðferð með insúlíni (40,1 tilvik/1.000 sjúklingaár), $p = 0,0034$,
- marktæka minnkun raunáhættu á dauðsfalli af hvaða orsök sem er sem tengdist sykursýki: metformín 7,5 tilvik/1.000 sjúklingaár, sérstakt mataræði eingöngu 12,7 tilvik/1.000 sjúklingaár, $p = 0,017$,
- marktæk minnkun raunáhættu á heildardánartíðni: metformín 13,5 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við sérstakt mataræði eingöngu 20,6 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p = 0,011$) og miðað við hópana á súlfónýlúrealyfi og einlyfjameðferð með insúlíni 18,9 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p = 0,021$),
- marktæk minnkun raunáhættu á hjartadrep: metformín 11 tilvik/1.000 sjúklingaár miðað við sérstakt mataræði eingöngu 18 tilvik/1.000 sjúklingaár ($p = 0,01$).

Börn

Verkun og öryggi empagliflozins 10 mg með hugsanlegri skammtahækkun í 25 mg eða linagliptins 5 mg einu sinni á sólarhring hafa verið rannsökuð hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára með sykursýki af tegund 2 í tvíblindri, slembiraðaðri rannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliða hópum (DINAMO) sem stóð yfir í 26 vikur, með tvíblindu virku framlengingartímabili þar sem öryggi meðferðar var metið í allt að 52 vikur. 91% sjúklinga í rannsókninni fengu bakgrunnsmeðferð með metformíni sem viðbót við mataræði og líkamspjálfun.

Í upphafi rannsóknar var HbA1c að meðaltali 8,03%. Meðferð með linagliptini 5 mg sýndi ekki fram á marktæka framför hvað varðar HbA1c. Meðferðarmunur á milli linagliptins og lyfleysu hvað varðar aðlagða meðalbreytingu á HbA1c eftir 26 vikur var -0,34% (95% CI -0,99; 0,30; $p = 0,2935$). Aðlöguð meðalbreyting á HbA1c frá grunngildi var 0,33% hjá sjúklingum sem fengu linagliptin og 0,68% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Jafngildisrannsóknir hjá heilbrigðum einstaklingum sýndu að Jentadueto (linagliptin/metformínhýdróklóríð) samsettar töflur jafngilda samhliða gjöf linagliptins og metformínhýdróklóríðs hvoru fyrir sig á töfluformi.

Gjöf Jentadueto 2,5/1.000 mg með mat leiddi ekki til breytinga á heildarútsetningu fyrir linagliptini. Varðandi metformín urðu engar breytingar á AUC, hins vegar lækkaði meðal hámarksþéttni metformíns í sermi um 18% þegar það var gefið með mat. Tveggja klukkustunda seinkun sást á hámarksþéttni metformíns þegar það var gefið með mat. Ekki er talið að þessar niðurstöður hafi klínísku þýðingu.

Eftirfarandi greinargerð varpar ljósi á lyfjahvörf hvors virka innihaldsefnis fyrir sig í Jentadueto.

Linagliptin

Lyfjahvörf linagliptins hafa verið rannsökuð ítarlega hjá heilbrigðum einstaklingum og sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Eftir inntöku á 5 mg skammti hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum eða sjúklingum frásogaðist linagliptin hratt og kom hámarksplasmaþéttni (miðgildi T_{max}) fram 1,5 klst. eftir inntöku.

Plasmaþéttni linagliptins minnkar í þremur stigum með löngum lokahelmingunartíma (lokahelmingunartími fyrir linagliptin er yfir 100 klst.) sem tengist aðallega mettanlegri, þétttri tengingu linagliptins við DPP-4 og stuðlar ekki að uppsöfnun á virka efninu. Virkur helmingunartími uppsöfnunar linagliptins, ákvarðaður eftir inntöku fjölda 5 mg skammta af linagliptini, er u.þ.b. 12 klst. Við skömmtun með 5 mg linagliptini einu sinni á sólarhring næst jafnvægisþéttni í plasma á þriðja skammti. Plasma AUC fyrir linagliptin jókst um u.þ.b. 33% eftir 5 mg skammta við jafnvægi borið saman við fyrsta skammt. Breytileikastuðlar (coefficients of variation) innan einstaklings og milli einstaklinga fyrir AUC linagliptins voru lágir (12,6% og 28,5%, í sömu röð). Vegna þéttniháðrar bindingar linagliptins við DPP-4 eru lyfjahvörf linagliptins, miðað við heildarútsetningu, ekki línuleg; heildar AUC linagliptins í plasma hækkar reyndar minna en í hlutfalli við skammta á meðan AUC óbundið eykst í grófum dráttum í hlutfalli við skammta. Lyfjahvörf linagliptins voru almennt svipuð hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Frásög

Nýting linagliptins er u.þ.b. 30%. Samhliða neysla fituríkrar fæðu með linagliptini lengdi tímann að C_{max} um 2 klst. og lækkaði C_{max} um 15% en engin áhrif sást á AUC $_{0-72 \text{ klst}}$. Ekki er búist við að breytingar á C_{max} og T_{max} hafi klínískt mikilvæg áhrif; því má gefa linagliptin með eða án fæðu.

Dreifing

Vegna vefjabindingar er sýnilegt meðaldreifingarrúmmál við jafnvægi eftir stakan 5 mg skammt linagliptins í bláæð hjá heilbrigðum einstaklingum u.þ.b. 1.110 lítrar sem bendir til umfangsmikillar dreifingar linagliptins í vefi. Binding linagliptins við plasmaprótein er háð þéttni og fer minnkandi frá u.þ.b. 99% við 1 nmól/l í 75-89% við ≥ 30 nmól/l sem endurspeglar mettnun á bindingu við DPP-4 við

hækkaða þéttni linagliptins. Við háa þéttni, þegar DPP-4 er að fullu mettað, var 70-80% af linagliptini bundið við önnur plasmaprótein en DPP-4 og því voru 20-30% óbundin í plasma.

Umbrot

Eftir inntöku á 10 mg skammti af [¹⁴C] linagliptini var u.þ.b. 5% af geislavirku lyfi skilið út í þvagi. Umbrot gegna litlu hlutverki við brotthvarf linagliptins. Eitt aðalumbrotsefni með hlutfallslega útsetningu sem nam 13,3% af linagliptini við jafnvægi greindist og reyndist vera lyfjafræðilega óvirkt og hefur því ekki áhrif á hömlunavirkni linagliptins á plasma DPP-4.

Brotthvarf

Eftir inntöku á [¹⁴C] linagliptini hjá heilbrigðum einstaklingum var u.þ.b. 85% af geislavirka lyfinu sem gefið var skilið út í hægðum (80%) eða þvagi (5%) innan 4 daga frá lyfjagjöf. Nýrnaúthreinsun við jafnvægi var u.þ.b. 70 ml/mín.

Skert nýrnastarfsemi

Við jafnvægisáðstæður var útsetning fyrir linagliptini hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi sambærileg við heilbrigða einstaklinga. Þegar um var að ræða í meðallagi mikla skerðingu á nýrnastarfsemi sást nokkur aukning á útsetningu, u.þ.b. 1,7 föld samanborið við viðmiðunarhóp. Útsetning hjá sjúklingum með sykursýki af tegund 2 með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi var aukin u.þ.b. 1,4 falt borið saman við sjúklinga með sykursýki af tegund 2 með eðlilega nýrnastarfsemi. Forspá fyrir AUC linagliptins við jafnvægi hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi benti til sambærilegrar útsetningar og hjá sjúklingum með í meðallagi mikla og verulega skerðingu á nýrnastarfsemi. Að auki er ekki búist við brotthvarfi linagliptins í lækningalega mikilvægu magni með blóðskilun eða kviðskilun. Ekki er mælt með aðlögun linagliptins skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi; þess vegna má halda áfram gjöf linagliptins, sem eina virka efnið í töflu, í sama heildarsólarhringsskammti, þ.e. 5 mg, ef gjöf Jentadueto er hætt vegna vísbendinga um skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga, meðallagi mikla eða verulega skerðingu á lifrastarfsemi (samkvæmt Child-Pugh mælikvarða) var meðal AUC og C_{max} fyrir linagliptin svipað hjá heilbrigðum þöruðum samanburðareinstaklingum eftir gjöf fjölda 5 mg skammta af linagliptini.

Líkamsþyngdarstuðull (BMI)

Líkamsþyngdarstuðull hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á I. stigs og II. stigs gögnum. Klínískar rannsóknir fyrir útgáfu markaðsleyfis hafa verið gerðar upp að líkamsþyngdarstuðli 40 kg/m².

Kyn

Kyn hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum í I. stigs og II. stigs gögnum.

Aldraðir

Aldur hafði ekki klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahvörf linagliptins samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum á I. stigs og II. stigs gögnum. Hjá öldruðum einstaklingum (65 til 80 ára, elsti sjúklingurinn var 78 ára) var plasmapéttni linagliptins sambærileg, samanborið við yngri einstaklinga. Lágþéttni linagliptins var einnig mæld hjá öldruðum (≥ 70 ára) með sykursýki af tegund 2 í fasa III rannsókn sem stóð yfir í 24 vikur. Þéttni linagliptins í þessari rannsókn var innan þeirra gilda sem áður hafa komið fram hjá yngri sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Börn

Í 2. stigs rannsókn á börnum voru lyfjahvörf og lyfhrif 1 mg og 5 mg linagliptins skoðuð hjá börnum og unglingum ≥ 10 til < 18 ára með sykursýki af tegund 2. Lyfjahvarfafræðileg og lyfhrifafræðileg svörun var í samræmi við það sem fram kom hjá fullorðnum einstaklingum. Linagliptin 5 mg reyndist betra en 1 mg með tilliti til lággildis DPP-4 hömlunar (72% miðað við 32%, p = 0,0050) og fram kom tölulega meiri lækun með tilliti til aðlagaðrar meðalbreytingar frá grunnildi HbA_{1c} (-0,63% miðað við -0,48%, ekki marktækt). Vegna takmarkaðs gagnamengis skal túlka niðurstöðurnar varlega.

Í 3. stigs rannsókn á börnum voru lyfjahlvörf og lyfhrif (breyting á HbA1c frá grunnildi) 5 mg linagliptíns skoðuð hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára með sykursýki af tegund 2. Samband útsetningar og svörunar reyndist almennt vera sambærilegt á milli barna og fullorðinna sjúklinga, hins vegar voru áætluð áhrif lyfsins minni hjá börnum. Inntaka linagliptíns leiddi til útsetningar sem var innan þeirra marka sem sést hafa hjá fullorðnum sjúklingum. Margfeldismeðaltal fyrir lægstu þéttni og margfeldismeðaltal fyrir þéttni sem komu í ljós 1,5 klst. eftir gjöf (sem tákna þéttni í kringum t_{max}) við jafnvægi voru 4,30 nmól/l og 12,6 nmól/l, talið upp í sömu röð. Samsvarandi plasmabéttni hjá fullorðnum sjúklingum var 6,04 nmól/l og 15,1 nmól/l.

Kynþáttur

Kynþáttur hafði engin augljós áhrif á plasmabéttni linagliptíns miðað við samsetta greiningu á fyrirliggjandi upplýsingum um lyfjahlvörf, sem taka til sjúklinga af hvítum kynþætti, rómönskum, afrískum og asískum uppruna. Jafnframt reyndust einkenni lyfjahlvarfa linagliptíns vera svipuð í I. stigs rannsóknum á japönskum, kínverskum og hvítum heilbrigðum einstaklingum og afrískum-amerískum sjúklingum með sykursýki af tegund 2.

Metformín

Frásög

Eftir skammt til inntöku af metformíni næst T_{max} eftir 2,5 klukkustundir. Heildaraðgengi 500 mg eða 850 mg metformínhydróklóríð taflna er u.þ.b. 50-60% hjá heilbrigðum einstaklingum. Eftir inntöku staks skammts, var ófrásogað magn sem fannst í hægðum 20-30%.

Eftir inntöku er frásög metformínhydróklóríðs mettanlegt og ófullkomið. Gert er ráð fyrir að lyfjahlvörf frásogaðs metformínhydróklóríðs séu ólínuleg.

Eftir skammta og skammtaáætlun metformínhydróklóríðs samkvæmt ráðleggingum næst stöðugur plasmastyrkur innan 24 til 48 klukkustunda og er hann yfirleitt minni en 1 míkrog/ml. Í klínískum samanburðarrannsóknum fór hámarksþéttni metformínhydróklóríðs í plasma (C_{max}) ekki yfir 5 míkrog/ml, jafnvel við hámarksskammta.

Fæða dregur úr frásogi og seinkar lítillega frásogi metformínhydróklóríðs. Eftir inntöku 850 mg skammts sást 40% lægri hámarksplasmastyrkur, 25% lækun AUC (flatarmál undir kúrfu) og 35 mínútna lenging á tíma fram að hámarksplasmabéttni. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Dreifing

Plasmapróteinbinding er hverfandi. Metformínhydróklóríð fer inn í rauð blóðkorn. Hámarksþéttni í blóði er lægri en hámarksþéttni í plasma og næst u.þ.b. á sama tíma. Að öllum líkindum standa rauðu blóðkornin fyrir afleiddri hólfadreifingu (secondary compartment of distribution). Meðaldreifingarrúmmál (V_d) er á bilinu 63-276 l.

Umbrot

Metformínhydróklóríð útskilst óbreytt með þvagi. Engin umbrotsefni hafa greinst hjá mönnum.

Brotthvarf

Nýrnaúthreinsun metformínhydróklóríðs er > 400 ml/mín., sem bendir til þess að brotthvarf metformínhydróklóríðs sé með gauklasíun og pípluseyti. Eftir inntöku skammts er lokahelmingunartími brotthvarfs u.þ.b. 6,5 klukkustundir.

Þegar nýrnastarfsemi er skert er nýrnaúthreinsun minnkuð í hlutfalli við kreatínínúthreinsun og þess vegna lengist helmingunartími brotthvarfs, sem hefur í för með sér aukið magn metformínhydróklóríðs í plasma.

Börn

Stakskammtarannsókn: eftir staka 500 mg skammta af metformínhydróklóríði sáust svipuð lyfjahlvörf hjá börnum og hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum.

Fjölskammtarannsókn: upplýsingarnar takmarkast við eina rannsókn. Eftir endurtekna 500 mg skammta tvisvar á sólarhring í 7 daga hjá sjúklingum sem eru börn minnkaði hámarksplasmaþéttni (C_{max}) og altæk útsetning (AUC_{0-t}) um u.þ.b. 33% og 40%, talið í sömu röð, samanborið við fullorðna sykursýkissjúklinga sem fengu endurtekna 500 mg skammta tvisvar á sólarhring í 14 daga. Þar sem skammturinn er stilltur fyrir hvern og einn á grundvelli blóðsykursstjórnunar, hefur þetta takmarkaða klíniska þýðingu.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Linagliptin ásamt metformíni

Gerðar voru almennar eitrunarrannsóknir á rottum í allt að 13 vikur með samhliða gjöf linagliptins og metformíns. Eina milliverkunin sem sást milli linagliptins og metformíns var minnkun á þyngdaraukningu. Engin önnur eiturvekun vegna samsetningar linagliptins og metformíns sást við AUC útsetningu sem var allt að 2 og 23 sinnum meiri en útsetning hjá mönnum, talið í sömu röð.

Rannsókn á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum með fangi benti ekki til vanskapandi áhrifa vegna samhliða gjafar linagliptins og metformíns við AUC útsetningu sem var allt að 4 og 30 sinnum meiri en útsetning hjá mönnum, talið í sömu röð.

Linagliptin

Lifur, nýru og meltingarvegur eru aðalmarklíffæri eitrunar hjá músum og rottum við endurtekna skammta af linagliptini við meira en 300 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum.

Hjá rottum sáust áhrif á æxlunarfæri, skjaldkirtil og eitilfrumuvef við meira en 1.500 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum. Öflug ofnæmislik viðbrögð sáust hjá hundum við meðalstóra skammta, sem einnig ollu breytingum á hjarta- og æðakerfi sem eru talin sértæk fyrir hunda. Lifur, nýru, magi, æxlunarfæri, hóstarkirtill, milta og eitlar voru marklíffæri eitrunar hjá Cynomolgus öpum við meira en 450 sinnum meiri útsetningu en hjá mönnum. Við meira en 100-falda útsetningu hjá mönnum var erting í maga aðalaukaverkunin hjá þessum öpum.

Linagliptin og aðalumbrotsefni þess sýndu ekki tilhneigingu til eiturvekana á erfðaeefni.

Rannsóknir á lyfinu til inntöku um 2 ára skeið á krabbameinsvaldandi áhrifum í rottum og músum sýndu engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif hjá rottum eða karlkyns músum. Marktækt hærri tíðni illkynja æsla, eingöngu hjá kvenkyns músum, við hæsta skammtinn (> 200 föld útsetning hjá mönnum) er ekki talin hafa þýðingu fyrir menn (skýring: tengist ekki meðferð en er vegna hárrar tíðni mismunandi grunnavika). Samkvæmt þessum rannsóknum er ekki hætt á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá mönnum.

Mörk þess að engar aukaverkanir koma fram (NOAEL, No Observed Adverse Effect Level) varðandi frjósemi, þroska snemma á fóstursvísisskeiði og vansköpunaráhrif hjá rottum voru ákvörðuð sem > 900 föld útsetning hjá mönnum. NOAEL varðandi eitiráhrif á móður, fósturvísi, fóstur og afkvæmi hjá rottum var 49-föld útsetning hjá mönnum. Engin vanskapandi áhrif sáust hjá kaninum við > 1.000-falda útsetningu hjá mönnum. NOAEL var ákvarðað við 78-falda útsetningu hjá mönnum, hvað varðar eitiráhrif á fósturvísa og fóstur hjá kaninum og hvað varðar eitiráhrif á móður var NOAEL 2,1-föld útsetning hjá mönnum. Þess vegna er talið ólíklegt að linagliptin hafi áhrif á æxlun hjá mönnum við útsetningu meðferðarskammta.

Metformín

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturvekunum eftir endurtekna skammta, eiturvekunum á erfðaeefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturvekunum á æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Argínín

Copovidon

Magnesíum sterat

Maíssterkja

Kísilkvoða, vatnsfrí

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúð

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

Gult járnoxíð (E172)

Rautt járnoxíð (E172)

Própýlen glýkól

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

Filmuhúð

Hýprómellósi

Títantvíoxíð (E171)

Talkúm

Rautt járnoxíð (E172)

Própýlen glýkól

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Þynnupakkning

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glas

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

- Pakkningastærðir með 10×1 , 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 100×1 og 120×1 filmuhúðuðum töflum og fjölpakkningar sem innihalda 120 (2 pakkningar með 60×1), 180 (2 pakkningar með 90×1), 180 (3 pakkningar með 60×1) og 200 (2 pakkningar með 100×1) filmuhúðaðar töflur í rifgötuðum stakskammtaþynnum sem gerðar eru úr álþynnuloki og PVC/pólýklóróþríflúóróetílen/PVC þynnuforni.
- Háþéttni pólýetýlen (HDPE) glas með skrufloki úr plasti, innsigli (ál-pólýesterfilmu) og rakadrægu kísilkvoðuhlaupi. Pakkningastærðir með 14, 60 og 180 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur

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

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júlí 2012.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. mars 2017.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
linagliptin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

10 × 1 filmuhúðaðar töflur
14 × 1 filmuhúðaðar töflur
28 × 1 filmuhúðaðar töflur
30 × 1 filmuhúðaðar töflur
56 × 1 filmuhúðaðar töflur
60 × 1 filmuhúðaðar töflur
84 × 1 filmuhúðaðar töflur
90 × 1 filmuhúðaðar töflur
98 × 1 filmuhúðaðar töflur
100 × 1 filmuhúðaðar töflur
120 × 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg töflur
linagliptin/metformín HCl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**FJÖLPAKKNINGAR – MILLIASKJA ÁN BLUE BOX - 2,5 MG/850 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
linagliptin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 × 1 filmuhúðaðar töflur. Innihald fjölpakkningar, má ekki selja eitt og sér.
90 × 1 filmuhúðaðar töflur. Innihald fjölpakkningar, má ekki selja eitt og sér.
100 × 1 filmuhúðaðar töflur. Innihald fjölpakkningar, má ekki selja eitt og sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKING Á YTRI UMBÚÐUM UTAN UM FJÖLPAKKNINGAR – PAKKAÐ Í GEGNSÆJA ÞYNNU – MEÐ BLUE BOX – 2,5 MG/850 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
linagliptin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 2 þakkingar með 60 × 1 filmuhúðuðum töflum.
Fjölþakking: 2 þakkingar með 90 × 1 filmuhúðuðum töflum.
Fjölþakking: 2 þakkingar með 100 × 1 filmuhúðuðum töflum.
Fjölþakking: 3 þakkingar með 60 × 1 filmuhúðuðum töflum.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA FYRIR ÞYNNUR****1. HEITI LYFS**

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
linagliptin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

10 × 1 filmuhúðaðar töflur
14 × 1 filmuhúðaðar töflur
28 × 1 filmuhúðaðar töflur
30 × 1 filmuhúðaðar töflur
56 × 1 filmuhúðaðar töflur
60 × 1 filmuhúðaðar töflur
84 × 1 filmuhúðaðar töflur
90 × 1 filmuhúðaðar töflur
98 × 1 filmuhúðaðar töflur
100 × 1 filmuhúðaðar töflur
120 × 1 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNUR**

1. HEITI LYFS

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg töflur
linagliptin/metformín HCl

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (vörumerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**FJÖLPAKKNINGAR – MILLIASKJA ÁN BLUE BOX - 2,5 MG/1.000 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR****1. HEITI LYFS**

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
linagliptin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

60 × 1 filmuhúðaðar töflur. Innihald fjölpakkningar, má ekki selja eitt og sér.
90 × 1 filmuhúðaðar töflur. Innihald fjölpakkningar, má ekki selja eitt og sér.
100 × 1 filmuhúðaðar töflur. Innihald fjölpakkningar, má ekki selja eitt og sér.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

MERKING Á YTRI UMBÚÐUM UTAN UM FJÖLPAKKNINGAR – PAKKAÐ Í GEGNSÆJA ÞYNNU – MEÐ BLUE BOX – 2,5 MG/1.000 MG FILMUHÚÐAÐAR TÖFLUR

1. HEITI LYFS

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
linagliptin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Fjölþakking: 2 þakkingar með 60 × 1 filmuhúðuðum töflum.
Fjölþakking: 2 þakkingar með 90 × 1 filmuhúðuðum töflum.
Fjölþakking: 2 þakkingar með 100 × 1 filmuhúðuðum töflum.
Fjölþakking: 3 þakkingar með 60 × 1 filmuhúðuðum töflum.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR OG ÁLETRANIR - HDPE GLAS (17 OG 18 GILDA AÐEINS FYRIR UMBÚÐIR)

1. HEITI LYFS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur
linagliptin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 850 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/780/012 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/780/013 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/780/014 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM

YTRI UMBÚÐIR OG ÁLETRANIR - HDPE GLAS (17 OG 18 GILDA AÐEINS FYRIR UMBÚÐIR)

1. HEITI LYFS

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur
linagliptin/metformínhýdróklóríð

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

14 filmuhúðaðar töflur
60 filmuhúðaðar töflur
180 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/780/026 14 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/780/027 60 filmuhúðaðar töflur
EU/1/12/780/028 180 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Jentaduetto
2,5 mg/1.000 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Jentaducto 2,5 mg / 850 mg filmuhúðaðar töflur
Jentaducto 2,5 mg / 1.000 mg filmuhúðaðar töflur
linagliptin/metformínhýdróklóríð

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Jentaducto og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Jentaducto
3. Hvernig nota á Jentaducto
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Jentaducto
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Jentaducto og við hverju það er notað

Taflan heitir Jentaducto. Hún inniheldur tvö mismunandi virk efni, linagliptin og metformín.

- Linagliptin tilheyrir flokki lyfja sem kallast DPP-4 hemlar (dípeptidíl peptíðasa-4 hemlar).
- Metformín tilheyrir flokki lyfja sem kallast bígvanið.

Hvernig Jentaducto virkar

Virku efnin tvö vinna saman að stjórn á blóðsykursgildum hjá fullorðnum sjúklingum með sykursýki af tegund 2. Ásamt mataræði og líkamsþjálfun stuðlar lyfið að því að bæta insúlínmagn og áhrif insúlíns eftir máltíð og það minnkar sykurni sem líkaminn framleiðir sjálfur.

Nota má lyfið eitt sér eða með nokkrum öðrum sykursýkislyfjum eins og súlfónýlúrealyfjum, empagliflozini eða insúlíni.

Hvað er sykursýki af tegund 2?

Við sykursýki af tegund 2 myndar líkaminn ekki nægilegt insúlín og það insúlín sem líkaminn myndar hefur ekki nægilega verkun. Líkaminn getur einnig myndað of mikinn sykur. Við það safnast sykur (glúkósi) upp í blóðinu. Þetta getur leitt til alvarlegs heilsufarsvanda, eins og hjartasjúkdóma, nýrnasjúkdóma, blindu og aflimunar.

2. Áður en byrjað er að nota Jentaducto

Ekki má nota Jentaducto

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir linagliptini eða metformíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.
- ef þú ert með ómeðhöndlaða sykursýki, til dæmis með alvarlega blóðsykurshækkun (háan blóðsykur), ógleði, uppköst, niðurgang, hratt þyngdartap, mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Hætta á mjólkursýrublóðsýringu“ hér á eftir) eða ketónblóðsýringu. Ketónblóðsýring er ástand þar sem

- efni sem kallast ketón safnast fyrir í blóði og geta leitt til fordás af völdum sykursýki. Einkennin eru m.a. magaverkur, hröð og djúp öndun, syfja eða óvenjuleg ávaxtalykt af andardrætti.
- hafir þú upplifað fordá af völdum sykursýki.
 - ef þú ert með alvarlega sýkingu á borð við sýkingu sem hefur áhrif á lungu, lungnaberkjur eða nýrun. Alvarlegar sýkingar geta leitt til nýrnavandamála sem geta sett þig í áhættu fyrir mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
 - ef þú hefur misst mikinn vökva úr líkamanum (vökvaskortur), t.d. vegna langvarandi eða alvarlegs niðurgangs eða ef þú hefur kastað upp mörgum sinnum í röð. Vökvaskortur getur leitt til nýrnavandamála sem geta sett þig í áhættu fyrir mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
 - ef þú hefur fengið meðferð við bráðri hjartabilun eða nýlega fengið hjartaáfall, ert með alvarlegar blóðrásartruflanir (svo sem lost) eða öndunarerfiðleika. Slíkt getur leitt til skorts á súrefni í vefjum, sem getur sett þig í áhættu fyrir mjólkursýrublóðsýringu (sjá „Varnaðarorð og varúðarreglur“).
 - ef þú ert með lifrarsjúkdóm.
 - ef þú neytir áfengis í óhófi, annaðhvort daglega eða öðru hvoru (sjá kaflann „Notkun Jentadueto með áfengi“).

Ef eitthvað af ofantöldu á við um þig skaltu ekki taka Jentadueto. Ef þú ert ekki viss, skaltu tala við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur lyfið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Jentadueto er notað

- ef þú ert með sykursýki af tegund 1 (líkaminn framleiðir ekkert insúlín). Ekki á að nota Jentadueto við slíkar aðstæður.
- ef þú ert að nota insúlín eða tekur sykursýkislyf eins og súlfónýlúrealýf, mun lækinn hugsanlega minnka skammt insúlíns eða súlfónýlúrealýfsins þegar annaðhvort þeirra er tekið samhliða Jentadueto til að koma í veg fyrir lágan blóðsykur (blóðsykursfall).
- ef þú ert með eða hefur verið með sjúkdóm í brisi.

Hafðu samband við lækinn ef fram koma einkenni um bráða brisbólgu eins og viðvarandi, verulegur kviðverkur.

Ef þú verður var/vör við blöðrumyndun á húð getur það verið merki um ástand sem nefnist blöðrusóttarlíki. Læknirinn gæti beðið þig um að hætta að nota Jentadueto.

Hafðu samband við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur Jentadueto ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofantöldu á við um þig.

Húðvandamál af völdum sykursýki eru algengur fylgikvilli sykursýki. Ráðlagt er að þú fylgir þeim leiðbeiningum sem lækinn eða hjúkrunarfræðingurinn hefur gefið þér varðandi umhirðu húðar og fóta.

Hætta á mjólkursýrublóðsýringu

Þar sem Jentadueto inniheldur metformín getur það valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir, en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring, einkum ef nýrun starfa ekki eðlilega. Hættan á að fá mjólkursýrublóðsýringu eykst einnig þegar um er að ræða ómeðhöndlaða sykursýki, alvarlegar sýkingar, langvarandi föstu eða neyslu áfengis, vökvaskort (sjá nánari upplýsingar hér á eftir), lifrarsjúkdóma og hvers kyns heilsufarsvandamál þar sem hluti líkamans verður fyrir súrefnisskort (svo sem við bráðan alvarlegan hjartasjúkdóm).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig skaltu leita ráða hjá læknum.

Hættu að taka Jentadueto í stuttan tíma ef þú ert með sjúkdóm sem tengja má við vökvaskort (verulegt tap á líkamsvökvum) svo sem svæsin uppköst, niðurgangur, hiti, útsetning fyrir hita eða ef þú drekkur minni vökva en venjulega. Leitaðu ráða hjá læknum.

Hættu að taka Jentadueto og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús ef þú færð einhver einkenni mjólkursýrublóðsýringar, þar sem þetta ástand getur leitt til dás.

Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru m.a.:

- uppköst
- magaverkur (kviðverkur)
- sinadráttur
- almenn vanlíðunartilfinning og mikil þreyta
- öndunarerfiðleikar
- lækkaður líkamshiti og hjartsláttur

Hafðu tafarlaust samband við lækinn til að fá frekari leiðbeiningar

- ef þú ert með þekktan arfgengan sjúkdóm sem hefur áhrif á hvatbera (orkuframleiðandi þættir í frumum) eins og MELAS heilkenni (hvatberaheilakvilli ásamt mjólkursýrublóðsýringu og köstum sem líkjast heilablóðfalli) eða MIDD (sykursýki ásamt heyrnarleysi sem erfist frá móður).
- ef þú færð einhver af þessum einkennum eftir að þú byrjar að nota metformín: flog, skerta vitræna getu, erfiðleika við líkamshreyfingar, einkenni sem benda til taugaskemmda (t.d. verk eða dofa), mígreni og heyrnarleysi.

Mjólkursýrublóðsýring er neyðarástand sem verður að meðhöndla á sjúkrahúsi.

Ef þú þarft að fara í stóra skurðaðgerð verðurðu að hætta að taka Jentadueto meðan hún fer fram og í einhvern tíma eftir aðgerðina. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Jentadueto.

Meðan á meðferð með Jentadueto stendur mun læknirinn athuga nýrnastarfsemina a.m.k. einu sinni á ári eða oftar ef þú ert í hópi aldraðra og/eða ef nýrnastarfsemi þín fer versnandi.

Börn og unglingar

Lyfið er ekki ætlað til notkunar hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Það virkar ekki vel hjá börnum og unglingum á aldrinum 10 til 17 ára. Ekki er vitað hvort lyfið sé öruggt og virkt þegar það er notað handa börnum yngri en 10 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Jentadueto

Ef þú þarft að fá inndælingu með skuggaefni sem inniheldur joð í blóðrásina, til dæmis í tengslum við röntgenmyndatöku eða skönnun, verðurðu að hætta að taka Jentadueto fyrir inndælinguna eða þegar hún er framkvæmd. Læknirinn mun ákveða hvenær þú átt að hætta og hvenær á að hefja meðferð að nýju með Jentadueto.

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Hugsanlega er þörf á fleiri rannsóknum á blóðsykri og nýrnastarfsemi, eða læknirinn gæti þurft að breyta skammtinum af Jentadueto. Það er sérstaklega mikilvægt að nefna eftirfarandi:

- lyf sem auka þvagmyndun (þvagræsilyf).
- lyf notuð til meðferðar við verkjum og bólgum (bólguþeyðandi verkjalyf og COX-2-hemlar, svo sem íbúprófen og celecoxib).
- ákveðin lyf til meðferðar við háum blóðþrýstingi (ACE-hemlar og angíótensín II-viðtakablokkar).
- lyf sem geta breytt magni metformíns í blóðinu, einkum ef þú ert með skerta nýrnastarfsemi (svo sem verapamíl, rifampicín, címetidín, dólútegravír, ranólazín, trímétóprím, vandetanib, ísavúkónasól, crizótinib, olaparíb).
- carbamazepín, fenóbarbital eða fenýtóín. Þessi lyf eru notuð til að ná stjórn á flogum (krömpum) eða viðvarandi verkjum.
- rifampicín. Þetta er sýklalyf sem notað er til meðferðar við sýkingum eins og berklum.
- lyf sem notuð eru við bólgusjúkdómum svo sem astma og liðagigt (barksterar).
- berkjuvíkkandi lyf (β-adrenvirk lyf) notuð til meðferðar á berkjuastma.
- lyf sem innihalda alkóhól.

Notkun Jentaducto með áfengi

Forðast skal óhóflega neyslu áfengis meðan Jentaducto er tekið þar sem það getur aukið hættuna á mjólkursýrublóðsýringu (sjá kaflann „Varaðarorð og varúðarreglur“).

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má nota Jentaducto á meðgöngu. Ekki er þekkt hvort lyfið hefur skaðleg áhrif á barn í móðurkviði.

Metformín skilst út í brjóstamjólki í litlu magni. Ekki er þekkt hvort linagliptin skilst út í brjóstamjólki. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú vilt hafa barn á brjósti meðan lyfið er tekið.

Akstur og notkun véla

Jentaducto hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Samt sem áður, ef Jentaducto er tekið ásamt lyfjum sem kallast súlfónýlúrealýf eða með insúlíni getur það valdið of lágum blóðsykri (blóðsykursfalli), sem getur haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla eða vinnu án öruggrar fótfestu.

3. Hvernig nota á lyfið

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að nota

Skammturinn af Jentaducto sem þú munt nota er breytilegur og er háður ástandi þínu og skammtinum sem þú ert að taka af metformíni og/eða stökum töflum af linagliptíni og metformíni. Lækinn mun segja þér nákvæmlega hversu stóran skammt af lyfinu á að nota.

Hvernig nota á lyfið

- ein tafla tvisvar á sólarhring til inntöku í þeim skammti sem lækinn ákveður.
- með mat til að minnka líkur á magaþægindum.

Skammturinn má ekki vera stærri en hámarks ráðlagður sólarhringsskammtur linagliptíns sem er 5 mg og metformínhýdróklóríðs sem er 2.000 mg.

Haltu áfram að taka Jentaducto eins lengi og lækinn ávísar því svo áfram megi stuðla að blóðsykursstjórnun. Verið getur að lækinn ávísi lyfinu með öðru sykursýkislyfi til inntöku eða insúlíni. Mundu að taka öll lyf samkvæmt fyrirmælum læknisins til að ávinningur fyrir heilsuna verði sem mestur.

Þú skalt halda áfram óbreyttu mataræði meðan á meðferð með Jentaducto stendur og gæta þess að neysla kolvetna dreifist jafnt yfir daginn. Ef þú ert of þung(ur) skaltu halda áfram á orkuskertu fæði samkvæmt leiðbeiningum. Það er talið ólíklegt að lyfið eitt og sér geti valdið óeðlilega lágum blóðsykri (blóðsykursfalli). Þegar Jentaducto er notað ásamt súlfónýlúrealýfi eða með insúlíni getur komið fram blóðsykursfall og lækinn getur þurft að minnka skammt súlfónýlúrealýfsins eða insúlínsins.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af Jentaducto töflum en mælt er fyrir um gæti mjólkursýrublóðsýring komið fram. Einkenni mjólkursýrublóðsýringar eru ósértæk, svo sem mikil ógleði eða uppköst, kviðverkur með magakrömpum, almennur lasleiki ásamt mikilli þreytu og öndunarerfiðleikar. Önnur einkenni eru lækkaður líkamshiti og hægari hjartsláttur. **Ef þetta kemur fyrir þig gætirðu þurft að fá meðferð á sjúkrahúsi án tafar, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur valdið dái. Hættu strax að**

taka lyfið og hafðu tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús (sjá kafla 2). Taktu umbúðir lyfsins með þér.

Ef gleymist að taka Jentaduetto

Ef þú gleymir skammti, skaltu taka hann um leið og þú manst eftir því. Hins vegar skaltu sleppa gleymda skammtinum ef komið er nálægt tímanum þegar þú átt að taka næsta skammt. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Aldrei á að taka tvo skammta á sama tíma (að morgni eða kvöldi).

Ef hætt er að nota Jentaduetto

Haltu áfram að taka Jentaduetto þar til lækinn segir þér að hætta. Þetta hjálpar við að hafa stjórn á blóðsykrinum.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Sum einkenni krefjast tafarlausrar læknismeðferðar

Þú skalt hætta að taka Jentaduetto og hafa tafarlaust samband við lækinn ef þú finnur fyrir eftirfarandi einkennum lágs blóðsykurs (blóðsykursfall): skjálfta, svita, kvíða, þokusýn, náladofa í vörum, fölva, skapbreytingum eða rugli. Blóðsykursfall (tíðni mjög algeng (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)) er þekkt aukaverkun við samsetta meðferð með Jentaduetto ásamt súlfónýlúrealyfi og við samsetta meðferð með Jentaduetto ásamt insúlíni.

Jentaduetto getur valdið aukaverkun sem kemur örsjaldan fyrir (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum), en er mjög alvarleg, og kallast mjólkursýrublóðsýring (sjá kaflann „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Ef þú færð þessa aukaverkun skaltu **hætta að taka Jentaduetto og hafa tafarlaust samband við lækni eða næsta sjúkrahús**, þar sem mjólkursýrublóðsýring getur leitt til dás.

Sumir sjúklingar hafa fengið brisbólgu (tíðni mjög sjaldgæf, getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

HÆTTIÐ að taka Jentaduetto og hafið tafarlaust samband við lækni ef einhverja eftirfarandi alvarlegra aukaverkana verður vart:

- Mikill og viðvarandi kviðverkur (í kringum magann) sem kann að leiða út í bak, ásamt ógleði og uppköstum, þar sem slíkt gæti verið merki um brisbólgu.

Aðrar aukaverkanir Jentaduetto eru:

Sumir sjúklingar hafa fengið ofnæmisviðbrögð (tíðni mjög sjaldgæf), sem geta verið alvarleg, þ.m.t. mäs og mæði (ofurnæmi í berkjum: tíðni sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)). Sumir sjúklingar fengu útbrot (tíðni sjaldgæf), ofsakláða (tíðni mjög sjaldgæf) og þrota í andlit, varir, tungu og háls sem getur valdið erfiðleikum við öndun eða kyngingu (ofsabjúgur: tíðni mjög sjaldgæf). Ef þú finnur fyrir einhverjum af ofangreindum sjúkdómseinkennum skaltu hætta að taka Jentaduetto og hafa strax samband við lækinn. Verið getur að lækinn ávísi lyfi til meðferðar við ofnæmisviðbrögðunum og öðru lyfi til meðferðar við sykursýkinni.

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun Jentaduetto:

- Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): niðurgangur, hækkun ensíma í blóði (hækkun lípasa), ógleði
- Sjaldgæfar: bólgur í nefi eða hálsi (nefkoksbólga), hósti, lystarleysi (minnkuð matarlyst), uppköst, hækkun ensíma í blóði (hækkun amýlasa), kláði
- Mjög sjaldgæfar: blöðrumyndun á húð (blöðrusóttarlíki)

Sumir sjúklingar hafa fengið eftirfarandi aukaverkanir við notkun Jentaduetto samhliða insúlíni:

- Sjaldgæfar: brengluð lifrarstarfsemi, hægðatregða

Aukaverkanir við notkun metformíns í einlyfjameðferð, sem ekki var greint frá fyrir

Jentaduetto:

- Mjög algengar: kviðverkir.
- Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): málmbragð í munni (truflun á bragðskyni), lækkuð eða lág gildi B12-vítamíns í blóði (einkenni geta verið mikil þreyta, aum og rauð tunga (tungubólga), náladofi eða fól eða gulleit húð). Læknirinn gæti látið framkvæma nokkrar prófanir til að komast að orsök einkennanna, vegna þess að sum þeirra geta einnig stafað af sykursýki eða öðrum óskyldum heilsufarsvandamálum.
- Koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum): lifrabólga (sjúkdómur í lifur), aukaverkanir í húð, s.s. roði í húð (húðroði).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Jentaduetto

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á þynnunni, glasinu og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.

Þynnur: Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Glas: Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef umbúðirnar eru skemmdar eða sýna merki um að innsigli hafi verið rofið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Jentaduetto inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru linagliptin og metformínhýdróklóríð.
 - Hver Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 850 mg af metformínhýdróklóríði.
 - Hver Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðuð tafla inniheldur 2,5 mg af linagliptini og 1.000 mg af metformínhýdróklóríði.
 - Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: Argínín, copovidone, magnesíum sterat, maíssterkja, vatnsfrí kísilkvoða.
 - Filmuhúð: Hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), talkúm, própýlen glýkól.
- Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig rautt járnoxíð (E172) og gult járnoxíð (E172).
- Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg filmuhúðaðar töflur innihalda einnig rautt járnoxíð (E172).

Lýsing á útliti Jentaduetto og pakkningastærðir

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg eru sporöskjulaga, tvíkúptar, ljósappelsínugular, filmuhúðaðar töflur (töflur). Þær eru með „D2/850“ ígreypu á annarri hliðinni og vörumerki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim á hinni hliðinni.

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg eru sporöskjulaga, tvíkúptar, ljósbleikar filmuhúðaðar töflur (töflur). Þær eru með „D2/1.000“ ígreypu á annarri hliðinni og vörumerki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim á hinni hliðinni.

Jentaduetto er fánlegt í rifgötuðum stakskammtabynnum sem innihalda 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 100 × 1 og 120 × 1 filmuhúðaðar töflur og fjölpakkningum sem innihalda 120 × 1 (2 pakkningar með 60 × 1), 180 × 1 (2 pakkningar með 90 × 1), 180 × 1 (3 pakkningar með 60 × 1) og 200 × 1 (2 pakkningar með 100 × 1) filmuhúðaðar töflur.

Jentaduetto er einnig fánlegt í plastglösum með skrúfloki úr plasti og rakadrægu kísilkvoðuhlaupi. Glösin innihalda 14, 60 eða 180 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar í þínu landi.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.