

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg tabletter, filmdrasjerte
Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte
Oval, bikonveks, lys oransje, filmdrasjert tablett på 19,2 mm × 9,4 mm, merket med «D2/850» på den ene siden og firmalogoen på den andre siden.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg tabletter, filmdrasjerte
Oval, bikonveks, lys rosa, filmdrasjert tablett på 21,1 mm × 9,7 mm, merket med «D2/1 000» på den ene siden og firmalogoen på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Jentadueto er indisert til voksne med diabetes mellitus type 2, som tillegg til diett og mosjon, for å forbedre glykemisk kontroll:

- hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med den maksimale tolererte dosen av metformin alene
- i kombinasjon med andre legemidler til behandling av diabetes, inkludert insulin, hos pasienter som er utilstrekkelig kontrollert med metformin og disse legemidlene
- hos pasienter som allerede er behandlet med en kombinasjon av linagliptin og metformin som separate tabletter

(se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1 for tilgjengelige data om forskjellige kombinasjoner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne med normal nyrefunksjon ($GFR \geq 90$ ml/min)

Dosering av antihyperglykemisk behandling med Jentadueto skal tilpasses individuelt på grunnlag av pasientens pågående behandlingsregime, effekt og tolerabilitet, samtidig som den maksimalt anbefalte daglige dosen på 5 mg linagliptin pluss 2 000 mg metforminhydroklorid ikke må overskrides.

Pasienter som ikke er adekvat kontrollert ved maksimal tolererbar dose metformin som monoterapi

For pasienter som ikke er adekvat kontrollert med metformin alene, skal vanlig startdose av Jentadueto tilføre linagliptin i doser på 2,5 mg to ganger daglig (5 mg total daglig dose), i tillegg til den metformindosen som allerede tas.

Pasienter som bytter fra samtidig administrering av linagliptin og metformin

Hos pasienter som bytter fra samtidig administrering av linagliptin og metformin skal Jentadueto initieres i samme dose som allerede tas av linagliptin og metformin.

Pasienter som ikke er adekvat kontrollert ved dobbelt kombinasjonsbehandling med maksimal tolererbar dose av metformin og et sulfonylureapreparat

Dosen med Jentadueto skal tilføre linagliptin i doser på 2,5 mg to ganger daglig (5 mg total daglig dose) og en metformindose lik den dosen som allerede tas. Når linagliptin pluss metforminhydroklorid benyttes i kombinasjon med et sulfonylureapreparat, kan en lavere dose sulfonylurea være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

Pasienter som ikke er adekvat kontrollert ved dobbelt kombinasjonsbehandling med insulin og maksimal tolererbar dose av metformin

Dosen med Jentadueto skal tilføre linagliptin i doser på 2,5 mg to ganger daglig (5 mg total daglig dose) og en metformindose lik den dosen som allerede tas. Når linagliptin pluss metforminhydroklorid benyttes i kombinasjon med insulin, kan en lavere dose insulin være nødvendig for å redusere risikoen for hypoglykemi (se pkt. 4.4).

For ulike doser av metformin, er Jentadueto tilgjengelig i styrker på 2,5 mg linagliptin pluss 850 mg metforminhydroklorid og 2,5 mg linagliptin pluss 1 000 mg metforminhydroklorid.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Siden metformin elimineres via nyrene skal Jentadueto brukes med forsiktighet ved økende alder. Monitorering av nyrefunksjonen er nødvendig som et ledd i forebygging av metforminassosiert laktacidose, spesielt hos eldre (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

GFR bør måles før oppstart av behandling med metforminholdige preparater og deretter minst én gang per år. Hos pasienter med økt risiko for ytterligere nedsatt nyrefunksjon og hos eldre, bør nyrefunksjonen undersøkes hyppigere, f.eks. hver 3.-6. måned.

Faktorer som kan øke risikoen for laktacidose (se pkt. 4.4), bør vurderes før man overveier å igangsette behandling med metformin hos pasienter med GFR < 60 ml/min.

Dersom ingen passende styrke av Jentadueto er tilgjengelig, bør enkeltkomponenterne brukes alene i stedet for i fastdose-kombinasjonen.

Tabell 1: Dosering for pasienter med nedsatt nyrefunksjon

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Maksimal daglig dose er 3 000 mg. Dosereduksjon kan vurderes i forhold til sviktende nyrefunksjon.	Ingen dosejustering
45-59	Maksimal daglig dose er 2 000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Ingen dosejustering
30-44	Maksimal daglig dose er 1 000 mg. Startdosen skal ikke være større enn halvparten av maksimaldosen.	Ingen dosejustering
< 30	Metformin er kontraindisert	Ingen dosejustering

Nedsatt leverfunksjon

Jentadueto er ikke anbefalt til pasienter med nedsatt leverfunksjon på grunn av virkestoffet metformin (se pkt. 4.3 og 5.2). Klinisk erfaring med Jentadueto hos pasienter med nedsatt leverfunksjon mangler.

Pediatrisk populasjon

En klinisk studie konkluderte ikke effekt hos pediatriske pasienter i alderen 10 til 17 år (se pkt. 4.8, 5.1 og 5.2). Behandling av barn og ungdom med linagliptin anbefales derfor ikke. Linagliptin har ikke blitt undersøkt hos pediatriske pasienter under 10 år.

Administrasjonsmåte

Jentadueto skal tas to ganger daglig sammen med mål for å redusere gastrointestinale bivirkninger assosiert med metformin.

Alle pasienter bør fortsette med sin diett, med et karbohydratinntak som er jevnt fordelt over hele dagen. Overvektige pasienter bør fortsette med sin energifattige diett.

Dersom en dose glemmes, bør dosen tas så snart pasienten husker det. Imidlertid må det ikke tas en dobbelt dose på én gang. I slike tilfeller skal den glemte dosen utelates.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Enhver type akutt metabolsk acidose (som laktacidose, diabetisk ketoacidose)
- Diabetisk prekoma
- Alvorlig nyresvikt (GFR < 30 ml/min)
- Akutte tilstander som potensielt kan endre nyrefunksjonen, slik som: dehydrering, alvorlig infeksjon, sjokk
- Sykdom som kan forårsake vevshypoksi (spesielt akutt sykdom eller forverring av kronisk sykdom) slik som: dekompensert hjertesvikt, respirasjonssvikt, nylig myokardinfarkt, sjokk
- Nedsatt leverfunksjon, akutt alkoholforgiftning, alkoholisme (se pkt. 4.5)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Jentadueto skal ikke brukes av pasienter med diabetes type 1.

Hypoglykemi

Når linagliptin ble lagt til et sulfonylureapreparat, med metformin som basisbehandling, var forekomsten av hypoglykemi økt sammenlignet med placebo.

Sulfonylureapreparater og insulin er kjent for å forårsake hypoglykemi. Forsiktighet bør derfor utvises når Jentaduetto brukes i kombinasjon med sulfonylurea og/eller insulin. En reduksjon av sulfonylureadosen eller insulindosen kan vurderes (se pkt. 4.2).

Hypoglykemi er ikke identifisert som en bivirkning av linagliptin, metformin eller linagliptin og metformin sammen. I kliniske studier var hyppigheten av hypoglykemi like lav hos pasienter som fikk linagliptin i kombinasjon med metformin som ved metformin alene.

Laktacidose

Laktacidose er en svært sjelden, men alvorlig metabolsk komplikasjon, og forekommer oftest ved akutt forverring av nyrefunksjonen eller ved kardiorespiratorisk sykdom eller sepsis. Metforminakkumulering oppstår ved akutt forverring av nyrefunksjonen, og dette øker risikoen for laktacidose.

Ved eventuell dehydrering (kraftig diaré eller oppkast, feber eller redusert væskeinntak) bør metformin seponeres midlertidig, og det anbefales å kontakte helsepersonell.

Oppstart av behandling med legemidler som kan føre til akutt svekket nyrefunksjon (som antihypertensiva, diuretika og NSAIDs), skal skje med forsiktighet hos pasienter behandlet med metformin. Andre risikofaktorer for laktacidose er høyt alkoholinntak, leverinsuffisiens, utilstrekkelig kontrollert diabetes, ketose, langvarig faste og enhver tilstand som er forbundet med hypoksi, samt samtidig bruk av legemidler som kan forårsake laktacidose (se pkt. 4.3 og 4.5).

Pasienter og/eller omsorgspersoner skal informeres om risikoen for laktacidose. Laktacidose er karakterisert ved acidotisk dyspné, abdominal smerte, muskelkramper, asteni og hypotermi, etterfulgt av koma. Ved mistanke om symptomer på laktacidose skal pasienten slutte å ta metformin og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp. Diagnostiske laboratoriefunn er nedsatt pH i blodet ($< 7,35$), økt laktatnivå i plasma ($> 5 \text{ mmol/l}$) og økt aniongap og laktat/pyruvat-forhold.

Pasienter med kjente eller mistenkte mitokondriesykdommer

Metformin anbefales ikke hos pasienter med kjente mitokondriesykdommer som syndromet mitokondriell encefalopati med laktacidose og slagliknende episoder (MELAS) og maternalt nedarvet diabetes og døvhets (MIDD), på grunn av risikoen for forverring av laktacidose og nevrologiske komplikasjoner som kan føre til forverring av sykdommen.

Hvis det oppstår tegn og symptomer på MELAS-syndrom eller MIDD etter inntak av metformin, skal behandlingen med metformin avbrytes umiddelbart, og rask diagnostisk evaluering skal utføres.

Administrering av joderte kontrastmidler

Intravaskulær administrering av joderte kontrastmidler kan føre til kontrastindusert nefropati, som kan medføre metforminakkumulering og økt risiko for laktacidose. Metformin skal seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.5.

Nyrefunksjon

GFR bør måles før behandling igangsettes og deretter regelmessig, se pkt. 4.2. Metformin er kontraindisert hos pasienter med $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$, og bør seponeres midlertidig dersom det foreligger tilstander som endrer nyrefunksjonen, se pkt. 4.3.

Hjertefunksjon

Pasienter med hjertesvikt har større risiko for hypoksi og nedsatt nyrefunksjon. Hos pasienter med stabil kronisk hjertesvikt kan Jentaduetto brukes med regelmessig monitorering av hjerte- og

nyrefunksjonen. Jentadueto er kontraindisert hos pasienter med akutt og ustabil hjertesvikt (se pkt. 4.3).

Kirurgi

Metformin må seponeres idet det skal utføres kirurgi under generell, spinal eller epidural anestesi. Behandlingen kan gjenopptas tidligst 48 timer etter operasjonen eller etter gjenopptatt peroral ernæring, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil.

Eldre

Forsiktighet skal utvises ved behandling av pasienter ≥ 80 år (se pkt. 4.2).

Endringer i klinisk status hos pasienter med tidligere kontrollert diabetes type 2

Siden Jentadueto inneholder metformin, skal pasienter som har godt kontrollert diabetes type 2 på Jentadueto, og som utvikler unormale laboratorieverdier eller klinisk sykdom (spesielt vag eller vanskelig definerbar sykdom), evalueres umiddelbart for tegn på ketoacidose eller laktacidose. Evalueringen skal inkludere serumelektrolytter og ketoner, blodglukose, og hvis indisert, pH i blodet, laktat, pyruvat og metforminnivå. Dersom acidose i den ene eller andre formen oppstår skal Jentadueto seponeres umiddelbart og andre egnede korrigerende tiltak iverksettes.

Akutt pankreatitt

Bruk av DPP-4-hemmere er blitt forbundet med risiko for å utvikle akutt pankreatitt. Akutt pankreatitt har blitt observert hos pasienter som tar linagliptin. I en kardiovaskulær og renal sikkerhetsstudie (CARMELINA) med median observasjonsperiode på 2,2 år, ble adjudikert akutt pankreatitt rapportert hos 0,3 % av pasientene behandlet med linagliptin og hos 0,1 % av pasientene behandlet med placebo. Pasienter bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt, skal Jentadueto seponeres; ved bekreftet akutt pankreatitt skal behandlingen med Jentadueto ikke gjenopptas. Det må utvises forsiktighet hos pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

Bulløs pemfigoid

Bulløs pemfigoid har blitt observert hos pasienter som tar linagliptin. I CARMELINA-studien ble bulløs pemfigoid rapportert hos 0,2 % av pasientene som ble behandlet med linagliptin, og hos ingen av pasientene som fikk placebo. Jentadueto skal seponeres ved mistanke om bulløs pemfigoid.

Vitamin B12

Metformin kan redusere vitamin B12-nivåer. Risikoen for lave vitamin B12-nivåer øker med økende metformindose, behandlingsvarighet og/eller hos pasienter med risikofaktorer som er kjent for å forårsake vitamin B12-mangel. Ved mistanke om vitamin B12-mangel (for eksempel anemi eller nevropati), bør vitamin B12-serumnivåene overvåkes. Periodisk vitamin B12-overvåkning kan være nødvendig hos pasienter med risikofaktorer for vitamin B12-mangel. Metforminbehandling bør fortsette så lenge det tolereres og ikke er kontraindisert, og passende korrigerende behandling for vitamin B12-mangel skal gis i tråd med gjeldende kliniske retningslinjer.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Imidlertid har slike studier blitt gjennomført med de individuelle virkestoffene, dvs. linagliptin og metformin. Samtidig administrering av multiple doser linagliptin og metformin endret ikke farmakokinetikken til hverken linagliptin eller metformin i betydelig grad hos friske frivillige og pasienter.

Linagliptin

Vurdering av interaksjoner in vitro

Linagliptin er en svakt konkurrerende og svak til moderat mekanismebasert hemmer av CYP-isoenzym CYP3A4, men hemmer ikke andre CYP-isoenzymer. Det er ikke en induktor av CYP-isoenzymer.

Linagliptin er et P-glykoproteinsubstrat og hemmer P-glykoproteinmediert transport av digoksin med lav potens. Basert på disse resultatene og interaksjonsstudier *in vivo*, vurderes det som usannsynlig at linagliptin vil forårsake interaksjoner med andre P-gp-substrater.

Vurdering av interaksjoner in vivo

Effekt av andre legemidler på linagliptin

Kliniske data, som er beskrevet nedenfor, tyder på at risikoen for klinisk relevante interaksjoner ved samtidig bruk av andre legemidler er lav.

Metformin:

Samtidig administrering av multiple doser av 850 mg metforminhydroklorid tre ganger daglig med 10 mg linagliptin én gang daglig endret ikke farmakokinetikken til linagliptin hos friske personer i klinisk relevant grad.

Sulfonylureapreparater:

Farmakokinetikken til 5 mg linagliptin ved steady state ble ikke endret ved samtidig administrering av en enkeltdose på 1,75 mg glibenklamid (glyburid).

Ritonavir:

Samtidig administrering av en oral enkeltdose på 5 mg linagliptin og multiple orale doser 200 mg ritonavir, en potent hemmer av P-glykoprotein og CYP3A4, økte AUC og C_{max} for linagliptin med henholdsvis ca. to og tre ganger. Ubundet konsentrasjon, som vanligvis er mindre enn 1 % ved terapeutisk dose av linagliptin, økte 4-5 ganger etter samtidig administrering med ritonavir. Simulering av steady state plasmakonsentrasjoner av linagliptin med og uten ritonavir indikerte at økt eksponering ikke vil være assosiert med en økt akkumulering. Disse endringene i farmakokinetikken til linagliptin ble ikke vurdert som klinisk relevante. Klinisk relevante interaksjoner forventes derfor ikke med andre P-glykoprotein/CYP3A4-hemmere.

Rifampicin:

Flere samtidige administreringer av 5 mg linagliptin med rifampicin, en potent induktor av P-glykoprotein og CYP3A4, resulterte i 39,6 % og 43,8 % reduksjon i henholdsvis linagliptin AUC og C_{max} ved steady state, og ca. 30 % reduksjon i DPP-4-hemming ved minimum (*through*). Full effekt av linagliptin i kombinasjon med sterke P-glykoproteininduktorer vil derfor muligens ikke oppnås, særlig ikke ved langtidsadministrering. Samtidig administrering med andre potente induktorer av P-glykoprotein og CYP3A4, som karbamazepin, fenobarbital og fenytoin har ikke vært undersøkt.

Effekt av linagliptin på andre legemidler

I kliniske studier, som beskrevet nedenfor, hadde linagliptin ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til metformin, glyburid, simvastatin, warfarin, digoksin eller orale prevensjonsmidler, noe som gir *in vivo* evidens for en lav tendens til å gi legemiddelinteraksjoner med substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoprotein og organisk kationisk transportør (OCT).

Metformin:

Samtidig administrering av multiple daglige doser av 10 mg linagliptin med 850 mg metforminhydroklorid et OCT-substrat, hadde ingen relevant effekt på farmakokinetikken til metformin hos friske personer. Linagliptin er derfor ikke en hemmer av OCT-mediert transport.

Sulfonylureapreparater:

Samtidig administrering av multiple orale doser av 5 mg linagliptin og én oral enkeltdose på 1,75 mg glibenklamid (glyburid) resulterte i en klinisk ikke-relevant reduksjon på 14 % av både AUC og C_{max} for glibenklamid. Siden glibenklamid i hovedsak metaboliseres av CYP2C9, støtter disse dataene også konklusjonen om at linagliptin ikke er en CYP2C9-hemmer. Det forventes ikke interaksjoner av klinisk betydning med andre sulfonylureapreparater (f.eks. glipizid, tolbutamid og glimepirid) som, i likhet med glibenklamid, først og fremst elimineres av CYP2C9.

Digoksin:

Samtidig administrering av multiple daglige doser av 5 mg linagliptin og multiple doser av 0,25 mg digoksin hadde ingen effekt på farmakokinetikken til digoksin hos friske personer. Linagliptin er derfor ikke en hemmer av P-glykoproteinmediert transport *in vivo*.

Warfarin:

Multiple daglige doser av 5 mg linagliptin endret ikke farmakokinetikken til S(-)- eller R(+)-warfarin, et CYP2C9-substrat, administrert som en enkeltdose.

Simvastatin:

Multiple daglige doser av linagliptin hadde minimal effekt på steady state farmakokinetikken til simvastatin, et sensitivt CYP3A4-substrat, hos friske personer. Etter administrering av en supratherapeutisk dose på 10 mg linagliptin samtidig med 40 mg simvastatin daglig i 6 dager, var plasma AUC for simvastatin økt med 34 % og plasma C_{max} med 10 %.

Orale prevensjonsmidler:

Samtidig administrering med 5 mg linagliptin forandret ikke steady state farmakokinetikken til levonorgestrel eller etinyløstradiol.

Metformin

Kombinasjoner som krever forsiktighet

Glukokortikoider (administrert systemisk og lokalt), beta-2-agonister og diuretika har vesentlig hyperglykemisk aktivitet. Pasienten bør informeres om dette, og det bør foretas hyppigere blodsuktermålinger, spesielt ved oppstart av behandling med slike legemidler. Om nødvendig må dosen av det antihyperglykemiske legemidlet justeres i løpet av behandlingen med det andre legemidlet og ved seponering av dette.

Noen legemidler kan påvirke nyrefunksjonen negativt og gi økt risiko for laktacidose, f.eks. NSAIDs, inkludert selektive cyklooksygenase-2-hemmere (COX II-hemmere), ACE-hemmere, angiotensin II-reseptorantagonister og diuretika, spesielt loop-diuretika. Ved oppstart eller bruk av slike legemidler i kombinasjon med metformin, er nøye overvåking av nyrefunksjonen nødvendig.

Organiske kationtransportører (OCT)

Metformin er et substrat for begge transportørene OCT1 og OCT2. Samtidig administrering av metformin med

- OCT1-hemmere (som verapamil) kan redusere effekten av metformin.
- OCT1-induktorer (som rifampicin) kan øke gastrointestinal absorpsjon og effekt av metformin.
- OCT2-hemmere (som cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) kan redusere renal eliminering av metformin og dermed føre til en økning i plasmakonsentrasjonen av metformin.
- Hemmere av både OCT1 og OCT2 (som krizotinib, olaparib) kan endre effekt og renal eliminering av metformin.

Forsiktighet anbefales derfor, spesielt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, når disse legemidlene administreres samtidig med metformin da plasmakonsentrasjonen av metformin kan øke. Om nødvendig kan dosejustering av metformin overveies da OCT-hemmere/induktorer kan endre effekten av metformin.

Samtidig bruk anbefales ikke

Alkohol

Alkoholforgiftning er forbundet med økt risiko for laktacidose, spesielt ved faste, underernæring/feilernæring eller nedsatt leverfunksjon.

Joderte kontrastmidler

Jentaducto må seponeres før avbildningsprosedyren eller idet den skal utføres, og ikke gjenopptas før minst 48 timer etter prosedyren, forutsatt at nyrefunksjonen er vurdert på nytt og funnet å være stabil, se pkt. 4.2 og 4.4.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Bruk av linagliptin er ikke undersøkt hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

En begrenset mengde data tyder på at bruk av metformin hos gravide kvinner ikke er forbundet med økt risiko for medfødte misdannelser. Dyrestudier med metformin indikerer ingen skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Prekliniske reproduksjonsstudier indikerer ingen additiv teratogen effekt som kan tilskrives samtidig administrering av linagliptin og metformin.

Jentadueto skal ikke brukes under graviditet. Dersom pasienten planlegger å bli gravid, eller blir gravid, skal behandlingen med Jentadueto avbrytes og byttes til insulinbehandling så snart som mulig, for å senke risikoen for medfødte misdannelser assosiert med unormale blodglukosenivåer.

Amming

Dyrestudier har vist at både metformin og linagliptin skilles ut i melk hos diegivende rotter.

Metformin skilles ut i morsmelk hos mennesker i små mengder. Det er ukjent om linagliptin blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Jentadueto skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effekten av Jentadueto på human fertilitet er ikke undersøkt. Ingen skadelige effekter på fertilitet er observert hos hann- eller hunnrotter som er blitt gitt linagliptin (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Jentadueto har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid skal pasienter gjøres oppmerksomme på risikoen for hypoglykemi når Jentadueto brukes i kombinasjon med andre antidiabetiske legemidler kjent for å forårsake hypoglykemi (f.eks. sulfonylureapreparater).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av linagliptin 2,5 mg to ganger daglig (eller dets bioekvivalent på 5 mg én gang daglig) i kombinasjon med metformin har blitt undersøkt hos over 6 800 pasienter med diabetes mellitus type 2. I placebokontrollerte studier ble mer enn 1 800 pasienter behandlet med den terapeutiske dosen på 2,5 mg linagliptin to ganger daglig (eller dets bioekvivalent på 5 mg linagliptin én gang daglig) i kombinasjon med metformin i $\geq 12/24$ uker.

I den samlede analysen av de syv placebokontrollerte studiene, var samlet forekomst av bivirkninger hos pasienter som ble behandlet med placebo og metformin tilsvarende som sett for linagliptin 2,5 mg og metformin (54,3 % og 49,0 %). Seponering av behandlingen på grunn av bivirkninger var sammenlignbar for pasienter som fikk placebo og metformin, og for pasienter som ble behandlet med linagliptin og metformin (3,8 % og 2,9 %).

Den hyppigst rapporterte bivirkningen av linagliptin pluss metformin var diaré (1,6 %), med tilsvarende hyppighet som for metformin pluss placebo (2,4 %).

Hypoglykemi kan oppstå når Jentadueto administreres sammen med sulfonylurea (≥ 1 tilfelle per 10 pasienter).

Tabellarisk oversikt over bivirkninger

Bivirkninger rapportert i alle kliniske studier med kombinasjonen linagliptin+metformin eller bruken av enkeltkomponentene (linagliptin eller metformin) i kliniske studier eller etter markedsføring er vist

under, sortert etter organklasser. Bivirkninger som tidligere er rapportert med ett av de individuelle virkestoffene, kan være potensielle bivirkninger med Jentadueto, selv om de ikke har blitt observert i kliniske studier med dette legemidlet.

Bivirkningene er listet etter organklasser og absolutt frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), eller svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 2 Bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk linagliptin+metformin alene (som enkeltkomponenter eller i kombinasjon) eller som tilleggsbehandling til andre antidiabetika i klinisk studie og etter markedsføring

Organklasser	Bivirkningsfrekvens
Bivirkninger	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Nasofaryngitt	mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	
Hypersensitivitet (f.eks. bronkial hyperreaktivitet)	mindre vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hypoglykemi ¹	svært vanlige
Laktacidose [§]	svært sjeldne
Vitamin B ₁₂ -reduksjon/-mangel ^{§, †}	vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Smaksforstyrrelse [§]	vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Hoste	mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Nedsatt appetitt	mindre vanlige
Diaré	vanlige
Kvalme	vanlige
Pankreatitt	sjeldne [#]
Oppkast	mindre vanlige
Forstoppelse ²	mindre vanlige
Abdominale smerter [§]	svært vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	
Leverfunksjonsforstyrrelser ²	mindre vanlige
Hepatitt [§]	svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	
Angioødem	sjeldne
Urtikaria	sjeldne
Erytem [§]	svært sjeldne
Utslett	mindre vanlige
Pruritus	mindre vanlige
Bulløs pemfigoid	sjeldne [#]
Undersøkelser	
Økt amylase	mindre vanlige
Økt lipase*	vanlige

* Basert på økning av lipase $> 3 \times$ øvre referanseverdi observert i kliniske studier[#]

[#] Basert på kardiiovaskulær og renal sikkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA), se også nedenfor

[§] Identifiserte bivirkninger ved monoterapi med metformin. Se preparatomtalen for metformin for ytterligere informasjon

[†] Se pkt. 4.4

¹ Bivirkninger observert ved kombinasjon av Jentadueto og sulfonylurea

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

I én studie ble linagliptin gitt som tillegg til metformin pluss sulfonylurea. Når linagliptin og metformin ble administrert i kombinasjon med en sulfonylurea, var hypoglykemi den hyppigst rapporterte bivirkningen (linagliptin pluss metformin pluss sulfonylurea 23,9 % og 16,0 % for placebo pluss metformin pluss sulfonylurea).

Når linagliptin og metformin ble administrert i kombinasjon med insulin var hypoglykemi den hyppigst rapporterte bivirkningen, men forekom med en sammenlignbar frekvens når placebo og metformin ble kombinert med insulin (linagliptin pluss metformin pluss insulin 29,5 % og 30,9 % for placebo pluss metformin pluss insulin) med en lav frekvens av alvorlige (krever assistanse) episoder (1,5 % og 0,9 %).

Andre bivirkninger

Gastrointestinale sykdommer slik som kvalme, oppkast, diaré og nedsatt appetitt og abdominale smerter forekommer oftest under oppstart av behandling med Jentaduetto eller metforminhydroklorid, og går spontant over i de fleste tilfeller. For å forebygge, anbefales det at Jentaduetto tas i forbindelse med eller etter måltid. En langsom økning i dosen med metforminhydroklorid kan også forbedre gastrointestinal tolerabilitet.

Kardiovaskulær og renal sikkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA-studien evaluerte den kardiovaskulære og renale sikkerheten av linagliptin versus placebo hos pasienter med diabetes type 2 og med økt kardiovaskulær risiko påvist ved etablert makrovaskulær sykdom eller nyresykdom i anamnesen (se pkt. 5.1). Studien inkluderte 3 494 pasienter behandlet med linagliptin (5 mg) og 3 485 pasienter behandlet med placebo. Begge behandlingene ble lagt til standardbehandling i henhold til regionale standarder for behandling av HbA_{1c}-relaterte og kardiovaskulære risikofaktorer. Den totale forekomsten av bivirkninger og alvorlige bivirkninger hos pasienter som fikk linagliptin, tilsvarte forekomsten hos pasienter som fikk placebo. Sikkerhetsdata fra denne studien var i tråd med den allerede eksisterende sikkerhetsprofilen til linagliptin.

Hos populasjonen som ble behandlet, ble det rapportert alvorlige hypoglykemiske hendelser (som krevde assistanse) hos 3,0 % av pasientene som fikk linagliptin og hos 3,1 % av de som fikk placebo. Blant pasienter som brukte sulfonylurea ved baseline, var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 2,0 % hos pasientene behandlet med linagliptin og 1,7 % hos pasienter behandlet med placebo. Blant pasienter som brukte insulin ved baseline, var forekomsten av alvorlig hypoglykemi 4,4 % hos pasienter behandlet med linagliptin og 4,9 % hos pasienter behandlet med placebo.

I den totale studieobservasjonsperioden ble adjudikert akutt pankreatitt rapportert hos 0,3 % av pasientene behandlet med linagliptin og hos 0,1 % av pasientene behandlet med placebo.

I CARMELINA-studien ble bulløs pemfigoid rapportert hos 0,2 % av pasientene behandlet med linagliptin og hos ingen pasienter behandlet med placebo.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til linagliptin i kliniske studier med pediatriske pasienter med diabetes mellitus type 2 i alderen 10 til 17 år, var generelt tilsvarende som den som ble observert i den voksne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Linagliptin

I kontrollerte kliniske studier med friske personer ble enkeltdoser på opptil 600 mg linagliptin (ekvivalent med 120 ganger anbefalt dose) ikke forbundet med en doseavhengig økning av bivirkninger. Det er ingen erfaring med doser over 600 mg hos mennesker.

Metformin

Hypoglykemi har ikke vært sett med metforminhydrokloriddoser på opptil 85 g, selv om laktacidose har oppstått under slike omstendigheter. Store overdoser av metforminhydroklorid eller tilstedeværelse av samtidige risikofaktorer kan føre til laktacidose. Laktacidose er en medisinsk nødsituasjon og krever behandling på sykehus. Den mest effektive metoden for å fjerne laktat og metforminhydroklorid er hemodialyse.

Behandling

Ved overdose er det fornuftig å benytte vanlig støttebehandling, f.eks. å fjerne uabsorbert materiale fra gastrointestinaltrakten, benytte klinisk overvåkning og innlede kliniske tiltak om nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling, kombinasjoner av blodglukosesenkende midler til oral bruk, ATC-kode: A10B D11.

Jentaduoet kombinerer to antihyperglykemiske legemidler med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre den glykemiske kontrollen hos pasienter med diabetes type 2: linagliptin, en dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) hemmer, og metforminhydroklorid, som tilhører klassen biguanider.

Linagliptin

Virkningsmekanisme

Linagliptin er en hemmer av enzymet DPP-4 (dipeptidylpeptidase-4), et enzym som er involvert i inaktivering av inkretinhormonene GLP-1 og GIP (glukagonlignende peptid-1, glukoseavhengig insulinotrop polypeptid). Disse hormonene blir raskt brutt ned av enzymet DPP-4. Begge inkretinhormonene er involvert i den fysiologiske reguleringen av glukosehomeostasen. Inkretiner skilles ut på et lavt basalt nivå gjennom dagen, og nivåene øker umiddelbart etter inntak av mat. GLP-1 og GIP øker biosyntesen av insulin og sekresjon fra betaceller i pankreas ved normale og forhøyede nivåer av glukose i blodet. Videre reduserer også GLP-1 glukagonsekresjon fra alfaceller i pankreas, noe som resulterer i redusert hepatisk glukosefrigjøring. Linagliptin bindes svært effektivt til DPP-4 på en reversibel måte og fører dermed til en langvarig økning og forlengelse av aktive nivåer av inkretin. Avhengig av glukosenivået øker linagliptin insulinsekresjonen og senker glukagonsekresjonen, noe som resulterer i en samlet forbedring av glukosehomeostasen. Linagliptin bindes selektivt til DPP-4 og viser *in vitro* en > 10 000 ganger selektivitet versus DPP-8- eller DPP-9-aktivitet.

Metformin

Virkningsmekanisme

Metforminhydroklorid er et biguanid med antihyperglykemiske effekter, som reduserer både basal og postprandial plasmaglukose. Det stimulerer ikke insulinsekresjon og gir derfor ikke hypoglykemi.

Metforminhydroklorid kan virke via tre virkningsmekanismer:

- (1) reduksjon av hepatisk glukoseproduksjon ved å hemme glukoneogenesen og glykogenolysen
- (2) ved å øke insulinsensitiviteten i muskler, noe som forbedrer perifert glukoseopptak og -utnyttelse
- (3) og ved å forsinke glukoseabsorpsjon fra tarmen.

Metforminhydroklorid stimulerer intracellulær glykogensyntese ved å påvirke glykogensyntase. Metforminhydroklorid øker transportkapasiteten til alle kjente typer membranglukosetransportører (GLUTer).

Metforminhydroklorid har gunstige effekter på lipidmetabolismen hos mennesker, uavhengig av sin effekt på glykemi. Dette er vist ved terapeutiske doser i kontrollerte kliniske studier av middels eller lang varighet: metforminhydroklorid reduserer total kolesterol, LDL-kolesterol og triglyseridnivåer.

Klinisk effekt og sikkerhet

Linagliptin som tilleggsbehandling til metformin

Effekt og sikkerhet av linagliptin i kombinasjon med metformin hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på metformin monoterapi ble evaluert i en dobbeltblind, placebokontrollert studie med 24-ukers varighet. Linagliptin i tillegg til metformin ga signifikant forbedring av HbA_{1c} (-0,64 % endring sammenlignet med placebo), fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8 %. Linagliptin ga også signifikant forbedring av fastende plasmaglukose (FPG) med -21,1 mg/dl og 2-timers postprandial glukose (PPG) med -67,1 mg/dl sammenlignet med placebo. I tillegg oppnådde en større andel pasienter målet for HbA_{1c} på < 7,0 % (28,3 % for linagliptin versus 11,4 % for placebo). Observerte forekomst av hypoglykemi hos pasienter behandlet med linagliptin var tilsvarende som med placebo. Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene.

I en 24-ukers placebokontrollert faktoriell studie på startbehandling, ga linagliptin 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med metformin (500 mg eller 1 000 g to ganger daglig) signifikant forbedring i glykemiske parametere sammenlignet med hvert av legemidlene som monoterapi, som oppsummert i tabell 3 (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} 8,65 %).

Tabell 3: Glykemiske parametere ved siste besøk (24-ukers studie) for linagliptin og metformin alene og i kombinasjon hos pasienter med diabetes mellitus type 2, ikke tilstrekkelig kontrollert på diett og fysisk aktivitet

	Placebo	Linagliptin 5 mg én gang daglig ¹	Metformin HCl 500 mg to ganger daglig	Linagliptin 2,5 mg to ganger daglig ¹ + Metformin HCl 500 mg to ganger daglig	Metformin HCl 1 000 mg to ganger daglig	Linagliptin 2,5 mg to ganger daglig ¹ + Metformin HCl 1 000 mg to ganger daglig
HbA_{1c} (%)						
Antall pasienter	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Baseline (gjennomsnitt)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % KI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Pasienter (n, %) oppnådd HbA _{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pasienter (%) mottatt akuttbehandling	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Antall pasienter	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Baseline (gjennomsnitt)	203	195	191	199	191	196
Endring fra baseline (justert gjennomsnitt)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Forskjell fra placebo (justert gjennomsnitt) (95 % KI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹Total daglig dose linagliptin er lik 5 mg

Gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} fra baseline var generelt høyere for pasienter med høyere HbA_{1c}-verdier ved baseline. Effekten på plasmalipider var generelt nøytral. Reduksjon i kroppsvekt ved kombinasjon av linagliptin og metformin var omtrent som for metformin alene eller placebo. Det var ingen endring i vekt fra baseline hos pasienter som ble behandlet med linagliptin alene. Forekomsten av hypoglykemi var lik på tvers av behandlingsgruppene (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % og linagliptin 2,5 mg pluss metformin to ganger daglig 1,4 %).

Effekt og sikkerhet av linagliptin 2,5 mg to ganger daglig *versus* 5 mg én gang daglig i kombinasjon med metformin hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll på metformin monoterapi ble evaluert i en dobbeltblind placebokontrollert studie av 12 ukers varighet. Linagliptin 5 mg én gang daglig og 2,5 mg to ganger daglig ga sammenlignbare (KI: -0,07, 0,19) signifikante HbA_{1c}-reduksjoner på -0,80 % (fra baseline 7,98 %) og -0,74 % (fra baseline 7,96 %) sammenlignet med placebo. Den observerte forekomsten av hypoglykemi hos pasienter behandlet med linagliptin var omtrent som for placebo. Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene.

Linagliptin som tilleggsbehandling til en kombinasjon av metformin og sulfonylurea

Det ble utført en placebokontrollert studie på 24 ukers varighet for å evaluere effekt og sikkerhet av linagliptin 5 mg sammenlignet med placebo, hos pasienter som ikke ble tilfredsstillende behandlet med en kombinasjon av metformin og et sulfonylureapreparat. Linagliptin ga signifikant forbedring i HbA_{1c}, (-0,62 % endring sammenlignet med placebo) fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 8,14 %. Linagliptin viste også signifikant forbedring i andel pasienter som oppnådde målet for HbA_{1c} på < 7 % (31,2 % for linagliptin versus 9,2 % for placebo), og forbedring i fastende plasmaglukose (FPG), med en reduksjon på -12,7 mg/dl sammenlignet med placebo. Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene.

Linagliptin som tilleggsbehandling til en kombinasjon av metformin og empagliflozin

Hos pasienter som ikke var tilstrekkelig kontrollert med metformin og empagliflozin (10 mg (n = 247) eller 25 mg (n = 217)), ga 24 ukers tilleggsbehandling med linagliptin 5 mg en justert gjennomsnittlig HbA_{1c}-reduksjon fra baseline på henholdsvis -0,53 % (signifikant forskjell fra tilleggsbehandling med placebo -0,32 % (95 % KI -0,52, -0,13)) og -0,58 % (signifikant forskjell fra tilleggsbehandling med placebo -0,47 % (95 % KI -0,66; -0,28)). En statistisk signifikant større andel pasienter med baseline HbA_{1c} ≥ 7,0 % og behandlet med linagliptin 5 mg nådde et målsatt HbA_{1c} på < 7 % sammenlignet med placebo.

Linagliptin i kombinasjon med metformin og insulin

Effekt og sikkerhet av linagliptin (5 mg én gang daglig) i tillegg til insulin med eller uten metformin ble evaluert i en placebokontrollert studie over 24-uker. 83 % av pasientene tok metformin i kombinasjon med insulin i denne studien. Linagliptin i kombinasjon med metformin pluss insulin ga signifikant forbedring i HbA_{1c} i denne subgruppen med -0,68 % (KI: -0,78; -0,57) justert gjennomsnittlig endring fra baseline (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} 8,28 %) sammenlignet med placebo i kombinasjon med metformin pluss insulin. Det var ingen betydningsfull endring fra baseline i kroppsvekt i noen av gruppene.

24-måneders data for linagliptin som tillegg til metformin, sammenlignet med glimepirid

I en studie hvor effekt og sikkerhet ble sammenlignet ved tillegg av linagliptin 5 mg eller glimepirid (gjennomsnittlig dose 3 mg) hos pasienter med utilstrekkelig glykemisk kontroll ved metformin monoterapi, var gjennomsnittlig reduksjon i HbA_{1c} -0,16 % med linagliptin (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} 7,69 %) og -0,36 % med glimepirid (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} 7,69 %) med en gjennomsnittlig behandlingsforskjell på 0,20 % (97,5 % KI: 0,09, 0,299). Forekomsten av hypoglykemi i linagliptingruppen (7,5 %) var signifikant lavere enn i glimepiridgruppen (36,1 %). Pasienter behandlet med linagliptin viste en signifikant gjennomsnittlig reduksjon i kroppsvekt fra baseline sammenlignet med en signifikant vektøkning hos pasienter som fikk glimepirid (-1,39 versus +1,29 kg).

Linagliptin som tilleggsbehandling hos eldre (alder ≥ 70 år) med diabetes type 2

Effekt og sikkerhet av linagliptin hos eldre (alder ≥ 70 år) med diabetes type 2 ble undersøkt i en dobbeltblind studie over 24 uker. Pasientene fikk metformin og/eller sulfonylurea og/eller insulin som basisbehandling. Dosene av basisantidiabetika ble holdt stabile de første 12 ukene, deretter var justeringer tillatt. Linagliptin ga signifikant forbedring av HbA_{1c} (-0,64 % endring sammenlignet med placebo etter 24 uker) fra en gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} på 7,8 %. Linagliptin viste også en signifikant forbedring av fastende plasmaglukose (FPG) sammenlignet med placebo. Det var ingen signifikant forskjell i kroppsvekt mellom gruppene.

I en samlet analyse av eldre (alder ≥ 70 år) pasienter med diabetes type 2 (n = 183) som fikk både metformin og basal insulin som underliggende behandling, ga linagliptin i kombinasjon med metformin pluss insulin signifikant bedring av HbA_{1c} parametre med -0,81 % (KI -1,01; -0,61) justert gjennomsnittlig endring fra baseline (gjennomsnittlig baseline HbA_{1c} 8,13 %) sammenlignet med placebo i kombinasjon med metformin pluss insulin.

Kardiovaskulær og renal sikkerhetsstudie med linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA var en randomisert studie hos 6 979 pasienter med diabetes type 2 med økt kardiovaskulær risiko på bakgrunn av enten etablert makrovaskulær sykdom eller nyresykdom i anamnesen. Pasientene ble behandlet med linagliptin 5 mg (3 494) eller placebo (3 485) lagt til standardbehandling i henhold til regionale standarder for behandling av HbA_{1c}-, kardiovaskulære risikofaktorer og nyresykdom. Studiepopulasjonen inkluderte 1 211 (17,4 %) pasienter ≥ 75 år og 4 348 (62,3 %) pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Ca. 19 % av populasjonen hadde eGFR ≥ 45 til < 60 ml/min/1,73 m², 28 % av populasjonen hadde eGFR ≥ 30 til < 45 ml/min/1,73 m² og 15 % hadde eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline var 8,0 %

Studien ble designet for å vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunktet som var sammensatt av første forekomst av kardiovaskulær død eller et ikke-fatalt myokardinfarkt eller et ikke-fatalt slag (3P-MACE). Det sammensatte renale endepunktet ble definert som renalt dødsfall eller vedvarende nyresykdom i sluttstadiet eller vedvarende reduksjon i eGFR på 40 % eller mer.

Etter en median oppfølging på 2,2 år økte ikke linagliptin risikoen for alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser eller renale endepunktshendelser når det ble lagt til standardbehandling. Det var ingen økt risiko for sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt, som var predefinert sekundært endepunkt sammenlignet med standardbehandling uten linagliptin hos pasienter med diabetes type 2 (tabell 4).

Tabell 4 Kardiovaskulære og renale endepunkter per behandlingsgruppe i CARMELINA-studien

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Hazard ratio (95 % KI)
	Antall personer (%)	Forekomst per 1 000 PÅ*	Antall personer (%)	Forekomst per 1 000 PÅ*	
Antall pasienter	3 494		3 485		
Primært kardiovaskulært sammensatt endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundært renalt endepunkt (renalt dødsfall, ESRD, 40 % vedvarende reduksjon i eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalitet av enhver årsak	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Kardiovaskulær død	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Sykehusinnleggelse på grunn av hjertesvikt	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PÅ = pasientår

** Test for non-inferioritet for å vise at den øvre grensen av 95 % KI for hazard ratio er lavere enn 1,3

I analyser av progresjon av albuminuri (endring fra normoalbuminuri til mikro- eller makroalbuminuri eller fra mikroalbuminuri til makroalbuminuri) var estimert hazard ratio 0,86 (95 % KI: 0,78; 0,95) for linagliptin versus placebo.

Kardiovaskulær sikkerhetsstudie med linagliptin (CAROLINA)

CAROLINA var en randomisert studie hos 6 033 pasienter med tidlig diabetes type 2 og økt kardiovaskulær risiko eller etablerte komplikasjoner. Pasientene ble behandlet med linagliptin 5 mg (3 023) eller glimepirid 1–4 mg (3 010) lagt til standardbehandling (inkludert basisbehandling med metformin hos 83 % av pasientene) i henhold til regionale standarder for behandling av HbA_{1c} og kardiovaskulære risikofaktorer. Gjennomsnittsalderen for studiepopulasjonen var 64 år og inkluderte 2 030 (34 %) pasienter ≥ 70 år. Studiepopulasjonen inkluderte 2 089 (35 %) pasienter med kardiovaskulær sykdom og 1 130 (19 %) pasienter med nedsatt nyrefunksjon med eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ved baseline. Gjennomsnittlig HbA_{1c} ved baseline var 7,15 %.

Studien ble designet for å vise non-inferioritet for det primære kardiovaskulære endepunktet som var sammensatt av første forekomst av kardiovaskulær død eller et ikke-fatalt myokardinfarkt eller et ikke-fatalt slag (3P-MACE).

Etter en median oppfølging på 6,25 år når lagt til standardbehandling, økte ikke linagliptin risikoen for alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (se tabell 5) sammenlignet med glimepirid. Funnene var konsistente for pasienter med eller uten metforminbehandling.

Tabell 5 Alvorlige uønskede kardiovaskulære hendelser (MACE) og mortalitet per behandlingsgruppe i CAROLINA-studien

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1–4 mg)		Hazard Ratio (95 % KI)
	Antall personer (%)	Forekomst per 1 000 PÅ*	Antall personer (%)	Forekomst per 1 000 PÅ*	
Antall pasienter	3 023		3 010		
Primært kardiovaskulært sammensatt endepunkt (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt, ikke-fatalt slag)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet av enhver årsak	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaskulær død	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Sykehusinnlegg else på grunn av hjertesvikt	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PÅ = pasientår

** Test for non-inferioritet for å vise at den øvre grensen av 95 % KI for hazard ratio er lavere enn 1,3

I hele behandlingsperioden (median tid i behandling 5,9 år) var andelen pasienter som opplevde moderat eller alvorlig hypoglykemi 6,5 % med linagliptin versus 30,9 % med glimepirid. Alvorlig hypoglykemi forekom hos 0,3 % av pasientene med linagliptin versus 2,2 % med glimepirid.

Metformin

Den prospektive, randomiserte studien (UKPDS) har fastslått langtidseffekten av intensiv blodglukosekontroll ved diabetes type 2. Analyse av resultatene for overvektige pasienter som ble behandlet med metformin etter utilstrekkelig regulering med diett alene viste:

- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for enhver diabetesrelatert komplikasjon i metformingruppen (29,8 hendelser/1 000 pasientår) i forhold til diett alene (43,3 hendelser/1 000 pasientår), $p = 0,0023$, og i forhold til de sammenslåtte gruppene med sulfonylurea og insulin monoterapi (40,1 hendelser/1 000 pasientår), $p = 0,0034$,

- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for diabetesrelatert mortalitet: metformin 7,5 hendelser/1 000 pasientår, diett alene 12,7 hendelser/1 000 pasientår, $p = 0,017$,
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for total mortalitet: metformin 13,5 hendelser/1 000 pasientår, i forhold til diett alene 20,6 hendelser/1 000 pasientår ($p = 0,011$), og i forhold til de sammenslåtte gruppene med sulfonylurea og insulin monoterapi 18,9 hendelser/1 000 pasientår ($p = 0,021$)
- en signifikant reduksjon av den absolutte risikoen for myokardinfarkt: metformin 11 hendelser/1 000 pasientår, diett alene 18 hendelser/1 000 pasientår ($p = 0,01$)

Pediatrisk populasjon

Klinisk sikkerhet og effekt av empagliflozin 10 mg med potensiell doseøkning til 25 mg eller linagliptin 5 mg én gang daglig har blitt undersøkt hos barn og ungdom fra 10 til 17 år med diabetes mellitus type 2 i en dobbeltblind, randomisert, placebokontrollert parallellgruppestudie (DINAMO) over 26 uker med en dobbeltblind sikkerhetsforlengelsesperiode med aktiv behandling på opptil 52 uker. 91 % av pasientene i studien gikk på bakgrunnsbehandling med metformin som et tillegg til kosthold og trening.

Ved baseline var gjennomsnittlig HbA1c 8,03 %. Behandling med linagliptin 5 mg ga ikke signifikant forbedring i HbA1c. Behandlingsforskjellen i justert gjennomsnittlig endring i HbA1c etter 26 uker mellom linagliptin og placebo var -0,34 % (95 % KI, -0,99, 0,30; $p = 0,2935$). Den justerte gjennomsnittlige endringen i HbA1c fra baseline var 0,33 % hos pasienter behandlet med linagliptin, og 0,68 % hos pasienter behandlet med placebo (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Bioekvivalensstudier med friske personer viste at Jentaduetto (linagliptin/metforminhydroklorid) kombinasjonstabletter er bioekvivalente med samtidig administrering av linagliptin og metforminhydroklorid som individuelle tabletter.

Administrering av Jentaduetto 2,5/1 000 mg sammen med mat resulterte ikke i endret total eksponering for linagliptin. Det var ingen endringer i AUC for metformin. Gjennomsnittlig maksimal serumkonsentrasjon for metformin ble imidlertid redusert med 18 % ved administrering sammen med mat. En forsinkelse på 2 timer til maksimal serumkonsentrasjon ble observert for metformin ved inntak etter et måltid. Disse endringene har sannsynligvis ikke klinisk betydning.

Følgende utsagn avspeiler de farmakokinetiske egenskapene til de individuelle virkestoffene i Jentaduetto.

Linagliptin:

Farmakokinetikken til linagliptin har blitt omfattende karakterisert hos friske personer og hos pasienter med diabetes type 2. Linagliptin ble hurtig absorbert etter oral administrering av en dose på 5 mg hos friske frivillige eller pasienter. Maksimal plasmakonsentrasjon (median T_{max}) ble oppnådd 1,5 timer etter dosering.

Plasmakonsentrasjonen av linagliptin avtar på en trifasisk måte med en lang terminal halveringstid (terminal halveringstid for linagliptin er mer enn 100 timer), som i hovedsak skyldes den mettbare, sterke bindingen av linagliptin til DPP-4, og som ikke bidrar til akkumuleringen av virkestoffet. Effektiv halveringstid for akkumulering av linagliptin, bestemt ved multiple orale doser av 5 mg linagliptin, er ca. 12 timer. Ved dosering av 5 mg linagliptin én gang daglig ble steady state plasmakonsentrasjoner oppnådd med den tredje dosen. Plasma AUC for linagliptin økte med ca. 33 % etter 5 mg doser ved steady state sammenlignet med den første dosen. Koeffisientene for intraindividuell og interindividuell variasjon for AUC for linagliptin var små (henholdsvis 12,6 % og 28,5 %). På grunn av den konsentrasjonsavhengige bindingen av linagliptin til DPP-4 er ikke farmakokinetikken til linagliptin basert på total eksponering lineær. Total plasma AUC for linagliptin økte faktisk mindre enn doseproporsjonalt, mens ubundet AUC økte tilnærmet doseproporsjonalt. Farmakokinetikken til linagliptin var generelt tilsvarende hos friske personer og hos pasienter med diabetes type 2.

Absorpsjon

Den absolutte biotilgjengeligheten til linagliptin er ca. 30 %. Samtidig administrering av linagliptin og et fettrikt måltid forlenget tiden som det tok å nå $C_{\max}$ med 2 timer og senket $C_{\max}$ med 15 %, men det ble ikke observert påvirkning av AUC_{0-72t}. Ingen klinisk relevant effekt forventes som følge av endringer i $C_{\max}$ og $T_{\max}$. Linagliptin kan derfor administreres med eller uten mat.

Distribusjon

Som et resultat av vevsbinding er gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ca. 1 110 liter ved steady state etter én enkeltdose med 5 mg linagliptin gitt intravenøst til friske personer, noe som indikerer at linagliptin distribueres til vev i stor grad. Plasmaproteinbinding av linagliptin er konsentrasjonsavhengig og avtar fra omtrent 99 % ved 1 nmol/l til 75-89 % ved ≥ 30 nmol/l, noe som reflekterer metning av bindingen til DPP-4 med økende konsentrasjon av linagliptin. Ved høye konsentrasjoner, og full metning av DPP-4, var 70-80 % av linagliptin bundet til andre plasmaproteiner enn DPP-4 og følgelig var 20-30 % ubundet i plasma.

Biotransformasjon

Etter en 10 mg oral dose [^{14}C] linagliptin ble ca. 5 % av radioaktiviteten utskilt i urin. Metabolisme spiller en underordnet rolle i eliminasjonen av linagliptin. Det ble påvist en hovedmetabolitt med en relativ eksponering på 13,3 % av linagliptin ved steady state. Denne var farmakologisk inaktiv og bidrar derfor ikke til den plasma DPP-4-hemmende aktiviteten til linagliptin.

Eliminasjon

Etter administrering av en oral dose [^{14}C] linagliptin til friske personer ble ca. 85 % av den administrerte radioaktiviteten eliminert i feces (80 %) eller urin (5 %) innen 4 dager etter dosering. Nyreclearance ved steady state var ca. 70 ml/min.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved steady state var linagliptineksponeringen hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon sammenlignbar med den hos friske personer. Ved moderat nedsatt nyrefunksjon ble det observert en moderat økning i eksponering på omtrent 1,7 ganger sammenlignet med kontrollen. Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon økte eksponeringen med 1,4 ganger sammenlignet med pasienter med diabetes mellitus type 2 med normal nyrefunksjon. Beregninger av steady state AUC for linagliptin hos pasienter med ESRD indikerte eksponering sammenlignbar med den hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon. I tillegg forventes det ikke at linagliptin elimineres i terapeutisk signifikant grad ved hemodialyse eller peritonealdialyse. Det anbefales ingen dosejusteringer hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Linagliptin kan derfor fortsatt administreres som monoterapi ved samme totale daglige dose på 5 mg dersom Jentaduetto seponeres på grunn av tegn på nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (i henhold til Child-Pugh klassifikasjon) var gjennomsnittlig AUC og $C_{\max}$ for linagliptin lik den hos friske tilpassede kontrollpersoner etter administrering av multiple doser på 5 mg linagliptin.

Kroppsmasseindeks (BMI)

Kroppsmasseindeks hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til linagliptin basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra fase I og fase II. Kliniske studier utført før markedsføringstillatelse, ble gjort på BMI opptil 40 kg/m².

Kjønn

Kjønn hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til linagliptin basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra fase I og fase II.

Eldre

Alder hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til linagliptin basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser av data fra fase I og fase II. Plasmakonsentrasjonen av linagliptin hos eldre personer (65 til 80 år, den eldste pasienten var 78 år) var sammenlignbar med den

hos yngre personer. Linagliptins minimumskonsentrasjoner ble også målt hos eldre (alder ≥ 70 år) med diabetes type 2 i en 24-ukers fase III-studie. Linagliptinkonsentrasjonene i denne studien var innenfor verdiområdet som tidligere var observert hos yngre pasienter med type 2 diabetes.

Pediatrisk populasjon

En pediatrisk fase 2-studie undersøkte farmakokinetikken og farmakodynamikken av 1 mg og 5 mg linagliptin hos barn og ungdom ≥ 10 til < 18 år med diabetes mellitus type 2. De observerte farmakokinetiske og farmakodynamiske responsene var de samme som ble funnet hos voksne forsøkspersoner. Linagliptin 5 mg var bedre enn 1 mg med hensyn på laveste DPP-4-hemming (72 % mot 32 %, $p = 0,0050$) og viste en numerisk større reduksjon med hensyn på justert gjennomsnittlig endring fra baseline for HbA_{1c} ($-0,63$ % mot $-0,48$ %, ikke signifikant). På grunn av datamengdens begrensede karakter må resultatene tolkes med forsiktighet.

En pediatrisk fase III-studie undersøkte farmakokinetikken og farmakodynamikken (endring i HbA_{1c} fra baseline) til 5 mg linagliptin hos barn og ungdom i alderen 10 til 17 år med diabetes mellitus type 2. Det observerte eksponering-respons-forholdet var generelt sammenliknbart mellom pediatriske og voksne pasienter, men med en mindre legemiddeleffekt estimert hos barn. Oral administrasjon av linagliptin førte til eksponering innenfor området observert hos voksne pasienter. De observerte geometriske gjennomsnittlige bunnkonsentrasjonene og geometriske gjennomsnittlige konsentrasjonene 1,5 timer etter administrasjon (som representerer en konsentrasjon rundt $t_{\max}$) ved steady state, var henholdsvis 4,30 nmol/l og 12,6 nmol/l. Korresponderende plasmakonsentrasjoner hos voksne pasienter var 6,04 nmol/l og 15,1 nmol/l.

Rase

I en sammensatt analyse av tilgjengelig farmakokinetikkdata, som inkluderte pasienter av kaukasisk, latinamerikansk, afrikansk og asiatisk opprinnelse, hadde rase ingen tydelig effekt på plasmakonsentrasjon av linagliptin. I tillegg var de farmakokinetiske egenskapene til linagliptin funnet å være tilsvarende som i fase I studier med japanske, kinesiske og kaukasiske friske frivillige og afroamerikanske pasienter med diabetes type 2.

Metformin

Absorpsjon

Etter en oral dose metformin oppnås $T_{\max}$ etter 2,5 timer. Absolutt biotilgjengelighet av en 500 mg eller 850 mg metforminhydrokloridtablett er ca. 50-60 % hos friske personer. Etter en oral dose var den ikke-absorberte fraksjonen som ble gjenfunnet i feces på 20-30 %.

Etter oral administrering er absorpsjonen av metforminhydroklorid mettbart og ufullstendig. Det antas at farmakokinetikken ved absorpsjon av metforminhydroklorid er ikke-lineær.

Ved anbefalte doser og doseringsintervall av metforminhydroklorid oppnås steady state plasmakonsentrasjon innen 24 til 48 timer, og er vanligvis lavere enn 1 mikrogram/ml. I kontrollerte kliniske studier overskred ikke maksimalt plasmanivå av metforminhydroklorid ($C_{\max}$) 5 microgram/ml, selv ikke ved maksimumsdoser.

Mat reduserer absorpsjonengraden av metforminhydroklorid, og forsinker også absorpsjonen noe. Etter administrering av en dose på 850 mg ble det observert 40 % lavere maksimal plasmakonsentrasjon, 25 % reduksjon i AUC (arealet under kurven) og 35 minutter forlengelse av tiden til maksimal plasmakonsentrasjon. Den kliniske relevansen av dette er ukjent.

Distribusjon

Plasmaproteinbinding er ubetydelig. Metforminhydroklorid fordeles i erytrocytter. Maksimal konsentrasjon i blod er lavere enn i plasma, og opptrer omtrent samtidig. De røde blodcellene representerer mest sannsynlig et sekundært distribusjonskompartiment. Gjennomsnittlig distribusjonsvolum (V_d) varierte mellom 63-276 l.

Biotransformasjon

Metforminhydroklorid utskilles uendret i urinen. Ingen metabolitter er identifisert hos mennesker.

Eliminasjon

Renal clearance av metforminhydroklorid er > 400 ml/min, noe som indikerer at metforminhydroklorid elimineres ved glomerulær filtrasjon og tubulær sekresjon. Etter en oral dose er den tilsynelatende terminal eliminasjonshalveringstid omtrent 6,5 timer.

Når nyrefunksjonen er nedsatt reduseres nyreclearance proporsjonalt med kreatininclearance. Dette gjør at eliminasjonshalveringstiden forlenges, noe som medfører økte plasmanivåer av metforminhydroklorid.

Pediatrisk populasjon

Enkeltdosestudie: Etter enkeltdoser med metforminhydroklorid 500 mg har pediatriske pasienter vist en lignende farmakokinetisk profil som observert hos friske voksne.

Flerdosestudie: Det foreligger kun data fra én studie. Etter gjentatte doser med 500 mg to ganger daglig i 7 dager hos pediatriske pasienter, var maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og systemisk eksponering (AUC_{0-t}) redusert med henholdsvis ca. 33 % og 40 % sammenlignet med voksne diabetikere som fikk gjentatte doser med 500 mg to ganger daglig i 14 dager. Siden dosen titreres individuelt basert på glykemisk kontroll, er den kliniske relevansen av dette begrenset.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Linagliptin og metformin

Generelle toksisitetstudier med rotter i inntil 13 uker har vært utført med samtidig administrering av linagliptin og metformin. Den eneste observerte interaksjonen mellom linagliptin og metformin var en reduksjon i vektøkning. Ingen additive toksiske effekter forårsaket av kombinasjonen av linagliptin og metformin ble observert ved AUC-eksponeringsnivåer opptil henholdsvis 2 og 23 ganger human eksponering.

En embryoføtal utviklingsstudie med drektige rotter indikerte ingen teratogen effekt knyttet til samtidig administrering av linagliptin og metformin ved AUC-eksponeringsnivåer opptil henholdsvis 4 og 30 ganger human eksponering.

Linagliptin

Lever, nyrer og gastrointestinaltrakten er de viktigste målorganene for toksisitet hos mus og rotter ved gjentatte doser av linagliptin på mer enn 300 ganger human eksponering.

Hos rotter ble det sett effekter på reproduksjonsorganene, thyroidea og lymfatiske organer ved mer enn 1 500 ganger human eksponering. Det ble sett sterke pseudoallergiske reaksjoner hos hund ved middels store doser, noe som sekundært førte til kardiovaskulære endringer. Dette ble ansett som spesifikt for hund. Hos cynomolgusaper var lever, nyrer, mage, reproduksjonsorganer, thymus, milt og lymfeknuter målorganer for toksisitet ved mer enn 450 ganger human eksponering. Ved mer enn 100 ganger human eksponering, var hovedfunnet hos disse apene irritasjon av magen.

Linagliptin og dets hovedmetabolitt viste ikke gentoksisk potensiale.

Karsinogenitetsstudier over 2 år med oral administrering på rotter og mus viste ingen tegn på karsinogenitet hos rotter eller hannmus. En signifikant høyere forekomst av maligne lymfomer kun hos hannmus ved den høyeste dosen (> 200 ganger human eksponering) anses ikke som relevant for mennesker (forklaring: ikke relatert til behandling, men grunnet høyst varierende bakgrunnsforekomst). Basert på disse studiene, forventes det ikke karsinogenitet hos mennesker.

Nivået for ingen observerte skadelige effekter («no-observed-adverse-effect-level», NOAEL) på fertilitet, tidlig embryoutvikling og teratogenisitet hos rotte ble satt til > 900 ganger human eksponering. NOAEL for maternal, embryoføtal og avkomsrelatert toksisitet hos rotter var 49 ganger human eksponering. Det ble ikke observert teratogene effekter hos kaniner ved > 1 000 ganger human eksponering. En NOAEL på 78 ganger human eksponering ble utledet fra embryoføtal toksisitet hos kanin, og for maternal toksisitet var NOAEL 2,1 ganger human eksponering. Det vurderes derfor som usannsynlig at linagliptin påvirker reproduksjonen ved terapeutiske doser hos mennesker.

Metformin

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Arginin

Kopovidon

Magnesiumstearat

Maisstivelse

Silika, kolloidal vannfri

Jentaduo 2,5 mg/850 mg tabletter, filmdrasjerte

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Talkum

Jernoksid, gult (E172)

Jernoksid, rødt (E172)

Propylenglykol

Jentaduo 2,5 mg/1 000 mg tabletter, filmdrasjerte

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Talkum

Jernoksid, rødt (E172)

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Blister

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

- Pakningsstørrelser på 10×1 , 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 98×1 , 100×1 og 120×1 filmdrasjerte tabletter og multipakninger inneholdende 120 (2 pakninger á 60×1), 180 (2 pakninger á 90×1), 180 (3 pakninger á 60×1) og 200 (2 pakninger á 100×1) filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere støpt av PVC/polyklortrifluoretylen/PVC og med deksel av aluminiumsfolie.
- HDPE (High Density Polyethylene)-boks med skrulokk av plast og foring (aluminium polyester folielaminat) og tørkemiddel av silikagel. Pakningsstørrelser på 14, 60 og 180 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletter, filmdrasjerte

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. juli 2012

Dato for siste fornyelse: 22. mars 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 × 1 filmdrasjerte tabletter
14 × 1 filmdrasjerte tabletter
28 × 1 filmdrasjerte tabletter
30 × 1 filmdrasjerte tabletter
56 × 1 filmdrasjerte tabletter
60 × 1 filmdrasjerte tabletter
84 × 1 filmdrasjerte tabletter
90 × 1 filmdrasjerte tabletter
98 × 1 filmdrasjerte tabletter
100 × 1 filmdrasjerte tabletter
120 × 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletter
linagliptin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**MULTIPAKNING - MELLOMKARTONG UTEN BLUE BOX – 2,5 mg/850 mg
FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jentaduo 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 × 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.
90 × 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.
100 × 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING –
PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED BLUE BOX – 2,5 mg/850 mg
FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 2 pakninger á 60 × 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 2 pakninger á 90 × 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 2 pakninger á 100 × 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 3 pakninger á 60 × 1 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR BLISTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 × 1 filmdrasjerte tabletter
14 × 1 filmdrasjerte tabletter
28 × 1 filmdrasjerte tabletter
30 × 1 filmdrasjerte tabletter
56 × 1 filmdrasjerte tabletter
60 × 1 filmdrasjerte tabletter
84 × 1 filmdrasjerte tabletter
90 × 1 filmdrasjerte tabletter
98 × 1 filmdrasjerte tabletter
100 × 1 filmdrasjerte tabletter
120 × 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletter
linagliptin/metformin HCl

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**MULTIPAKNING - MELLOMKARTONG UTEN BLUE BOX – 2,5 MG/1 000 MG
FILMDRASJERTE TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Jentaduo 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter
linagliptin/metforminhydroklorid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

60 × 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.
90 × 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.
100 × 1 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

**YTRE ETIKETT TIL MULTIPAKNING – PAKKET I GJENNOMSIKTIG FOLIE – MED
BLUE BOX – 2,5 MG/1 000 MG FILMDRASJERTE TABLETTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 2 pakninger á 60 × 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 2 pakninger á 90 × 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 2 pakninger á 100 × 1 filmdrasjerte tabletter.
Multipakning: 3 pakninger á 60 × 1 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG OG ETIKETT – HDPE-BOKS (17 OG 18 GJELDER BARE FOR KARTONG)

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERKARTONG OG ETIKETT – HDPE-BOKS (17 OG 18 GJELDER BARE FOR
KARTONG)

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydroklorid

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
180 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Jentaduetto
2,5 mg/1 000 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmdrasjerte tabletter Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjerte tabletter

linagliptin/metforminhydroklorid

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Jentaduetto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Jentaduetto
3. Hvordan du bruker Jentaduetto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Jentaduetto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Jentaduetto er og hva det brukes mot

Navnet på tablettene er Jentaduetto. De inneholder to ulike virkestoffer, linagliptin og metformin.

- Linagliptin tilhører en gruppe legemidler som kalles DPP-4-hemmere (dipeptidylpeptidase-4-hemmere).
- Metformin tilhører en gruppe legemidler som kalles biguanider.

Hvordan Jentaduetto virker

De to virkestoffene virker sammen og kontrollerer blodsukkernivået hos voksne pasienter med en form for diabetes som kalles «diabetes mellitus type 2». Sammen med diett og fysisk aktivitet, hjelper dette legemidlet til med å bedre nivået og effekten av insulin etter et måltid, og senker mengden sukker (glukose) kroppen din produserer.

Dette legemidlet kan brukes alene eller sammen med andre legemidler mot diabetes, slik som sulfonylureapreparater, empagliflozin eller insulin.

Hva er diabetes type 2?

Diabetes type 2 er en tilstand hvor kroppen din ikke produserer nok insulin, og den insulin kroppen din produserer virker ikke så godt som den skal. Kroppen din kan også produsere for mye sukker. Når dette skjer, vil sukker (glukose) hoppe seg opp i blodet. Dette kan føre til alvorlige medisinske problemer, slik som hjertesykdom, nyresykdom, blindhet og amputasjon.

2. Hva du må vite før du bruker Jentaduetto

Bruk ikke Jentaduetto

- dersom du er allergisk overfor linagliptin eller metformin, eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

- dersom du har alvorlig nedsatt nyrefunksjon.
- Dersom du har ukontrollert diabetes med for eksempel alvorlig hyperglykemi (høyt blodsukker), kvalme, oppkast, diaré, raskt vekttap, laktacidose (se «Risiko for laktacidose» nedenfor) eller ketoacidose. Ketoacidose er en tilstand der substanser som kalles ketonlegemer, samles opp i blodet, og dette kan føre til diabetisk pre-koma. Symptomer omfatter magesmerte, rask og dyp pusting, søvnighet eller at pusten får en uvanlig og fruktaktig lukt.
- dersom du har hatt diabetisk pre-koma.
- dersom du har en alvorlig infeksjon, f.eks. en infeksjon som påvirker lungene eller bronkiene eller nyrene. Alvorlige infeksjoner kan føre til nyreproblemer, som kan utsette deg for laktacidose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom du har hatt stort væsketap (dehydrering), f.eks. på grunn av langvarig eller alvorlig diaré, eller dersom du har kastet opp flere ganger på rad. Dehydrering kan føre til nyreproblemer, som kan utsette deg for å få laktacidose.
- dersom du behandles for akutt hjertesvikt eller nylig har hatt et hjerteinfarkt eller har alvorlige problemer med blodsirkulasjonen, (slik som sjokk) eller har pusteproblemer. Dette kan føre til mangel i oksygentilførselen til vev, som kan utsette deg for å få laktacidose (se «Advarsler og forsiktighetsregler»).
- dersom du har leverproblemer.
- dersom du drikker overdrevne mengder alkohol, enten hver dag eller av og til (se avsnitt «Jentaduetto sammen med alkohol»).

Bruk ikke Jentaduetto dersom noe av det ovenstående gjelder for deg. Kontakt lege eller apotek før du bruker dette legemidlet hvis du er usikker.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Jentaduetto

- dersom du har diabetes type 1 (kroppen din produserer ikke insulin). Jentaduetto skal ikke brukes til å behandle denne tilstanden.
- dersom du bruker insulin eller et antidiabetisk legemiddel av typen «sulfonylurea», kan legen din ønske å redusere dosen av insulin eller sulfonylurea når du tar en av dem sammen med Jentaduetto for å unngå for lavt blodsukker (hypoglykemi).
- dersom du har eller har hatt en sykdom i bukspyttkjertelen.

Snakk med legen din dersom du har symptomer på akutt pankreatitt, som vedvarende sterke smerter i magen.

Dersom du opplever blemmedannelse i huden kan dette være et tegn på en tilstand som kalles bulløs pemfigoid. Det kan hende legen din ber deg slutte med Jentaduetto.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier før du tar Jentaduetto, dersom du er usikker på om noe av det ovennevnte gjelder for deg.

Diabetiske hudproblemer er en vanlig komplikasjon av diabetes. Du rådes til å følge de anbefalingene du får fra lege eller sykepleier om stell av hud og føtter.

Risiko for laktacidose

På grunn av metforminkomponenten kan Jentaduetto forårsake en svært sjelden, men svært alvorlig komplikasjon kalt laktacidose, spesielt dersom nyrene dine ikke fungerer skikkelig. Risikoen for utvikling av laktacidose er også forhøyet ved ukontrollert diabetes, alvorlige infeksjoner, langvarig faste eller alkoholinntak, dehydrering (se ytterligere informasjon nedenfor), leverproblemer og enhver medisinsk tilstand der en del av kroppen har nedsatt oksygentilførsel (slik som akutt alvorlig hjertesykdom).

Snakk med legen din for ytterligere informasjon dersom noe av det ovennevnte gjelder deg.

Avbryt behandlingen med Jentaduetto i en kort periode dersom du har en tilstand som kan være forbundet med dehydrering (har mistet mye kroppsvæske), som kraftig oppkast, diaré, feber, eksponering for varme eller dersom du drikker mindre væske enn normalt. Snakk med legen din for ytterligere informasjon.

Avbryt behandlingen med Jentaduetto og kontakt lege eller nærmeste sykehus umiddelbart dersom du opplever noen av symptomene på laktacidose, da denne tilstanden kan føre til koma.

Symptomer på laktacidose omfatter:

- oppkast
- magesmerter (buksmerter)
- muskelkramper
- en generell følelse av uvelhet med kraftig tretthet
- pustevansker
- redusert kroppstemperatur og puls

Snakk med legen din så fort som mulig for flere instruksjoner

- dersom du vet at du lider av en genetisk nedarvet sykdom som påvirker mitokondriene (komponentene i celler som produserer energi), for eksempel MELAS-syndrom (mitokondriell encefalopati med laktacidose og slagliknende episoder) eller maternalt (fra mor) nedarvet diabetes og døvhet (MIDD).
- dersom du har noen av disse symptomene etter oppstart av metformin: anfall, reduserte kognitive evner, vanskeligheter med kroppsbevegelser, symptomer som tyder på nerveskade (f.eks. smerter eller nummenhet), migrene og døvhet.

Laktacidose krever øyeblikkelig medisinsk behandling og må behandles på sykehus.

Dersom du må gjennom en omfattende operasjon, må du avbryte behandlingen med Jentaduetto under og i en tid etter inngrepet. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Jentaduetto og når den kan gjenopptas.

Under behandlingen med Jentaduetto vil legen din sjekke nyrefunksjonen din minst én gang per år, eller oftere dersom du er eldre og/eller dersom du har forverret nyrefunksjon.

Barn og ungdom

Dette legemidlet er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke effektivt hos barn og ungdom i alderen 10 til 17 år. Det er ikke kjent om dette legemidlet er trygt og effektivt når det brukes av barn under 10 år.

Andre legemidler og Jentaduetto

Dersom du må ha en injeksjon i blodet med et kontrastmiddel som inneholder jod, for eksempel i sammenheng med en røntgenundersøkelse eller skanning, må du avbryte behandlingen med Jentaduetto før eller på tidspunktet for injeksjonen. Legen din vil avgjøre når du må avbryte behandlingen med Jentaduetto og når den kan gjenopptas.

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det kan hende at det må tas hyppigere blodprøver og nyrefunksjonsprøver, eller det kan hende at legen din må justere dosen av Jentaduetto. Det er spesielt viktig å nevne følgende:

- legemidler som øker urinproduksjonen (diuretika).
- legemidler for behandling av smerter og betennelse (NSAIDs og COX-2-hemmere, som ibuprofen og celekoksib).
- visse legemidler for behandling av høyt blodtrykk (ACE-hemmere og angiotensin II-reseptorantagonister).
- legemidler som kan endre mengden av metformin i blodet ditt, spesielt dersom du har nedsatt nyrefunksjon (som verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, krizotinib, olaparib).

- karbamazepin, fenobarbital eller fenytoin. Disse kan brukes for å kontrollere epileptiske anfall eller kronisk smerte.
- rifampicin. Dette er et antibiotikum som brukes ved behandling av infeksjoner som tuberkulose.
- legemidler som brukes for å behandle sykdommer som involverer betennelse, slik som astma og leddgikt/artritt (kortikosteroider).
- bronkodilatorer (beta-sympatomimetika) for behandling av bronkial astma.
- alkoholholdige legemidler.

Inntak av Jentadueto sammen med alkohol

Unngå høyt alkoholinntak mens du bruker Jentadueto, siden det kan øke risikoen for laktacidose (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»).

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Du bør ikke bruke Jentadueto dersom du er gravid. Det er ikke kjent om dette legemidlet er skadelig for det ufødte barnet.

Metformin går over i morsmelk i små mengder. Det er ikke kjent om linagliptin går over i morsmelk. Snakk med lege dersom du ønsker å amme mens du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Jentadueto har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Bruk av Jentadueto sammen med en gruppe legemidler som kalles sulfonyleureapreparater eller sammen med insulin kan imidlertid forårsake for lavt blodsukkernivå (hypoglykemi). Dette kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, eller å utføre risikofylt arbeid.

3. Hvordan du bruker Jentadueto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal tas

Mengden Jentadueto som du skal ta, vil variere avhengig av tilstanden din og den dosen du allerede tar av metformin og/eller av individuelle tabletter med linagliptin og metformin. Legen din vil fortelle deg eksakt hvilken dose av dette legemidlet som skal tas.

Hvordan du bruker Jentadueto

- svelg én tablett to ganger daglig, i den styrken som er avtalt med legen din.
- sammen med mat, for å redusere risikoen for urolig mage

Du må ikke ta mer enn maksimalt anbefalt daglig dose på 5 mg linagliptin og 2 000 mg metforminhydroklorid.

Fortsett å ta Jentadueto så lenge legen din forskriver det, slik at du fortsetter å hjelpe til med å kontrollere blodsukkeret ditt. Legen din kan forskrive dette legemidlet sammen med andre orale antidiabetiske legemidler eller insulin. Husk å ta alle legemidlene slik legen din har fortalt deg for å oppnå best resultat for din helse.

Du skal fortsette å følge dietten din under behandlingen med Jentadueto og sørge for at karbohydratinntaket ditt er jevnt fordelt over hele dagen. Dersom du er overvektig, skal du fortsette med din energifattige diett, som instruert. Det er ikke sannsynlig at dette legemidlet alene kan forårsake unormalt lavt blodsukker (hypoglykemi). Dersom Jentadueto brukes sammen med et sulfonylureapreparat eller sammen med insulin, kan lavt blodsukker forekomme og det kan hende legen din vil redusere din dose av sulfonylurea eller insulin.

Dersom du tar for mye av Jentadueto

Dersom du tar flere Jentadueto tabletter enn du skal, kan du oppleve laktacidose. Symptomer på laktacidose er uspesifikke og kan være sykdomsfølelse eller kvalme, oppkast, magesmerter med muskelkramper, generell uvelhet med ekstrem tretthet, og åndenød. Ytterligere symptomer er nedsatt kroppstemperatur og puls. **Dersom du opplever noe av dette, kan du trenge øyeblikkelig behandling på sykehus, siden laktacidose kan føre til koma. Stopp å ta dette legemidlet øyeblikkelig og kontakt lege eller det nærmeste sykehuset med én gang (se avsnitt 2). Ta med deg legemiddelpakningen.**

Dersom du har glemt å ta Jentadueto

Dersom du har glemt å ta en dose, ta den så snart du husker det. Dersom det snart er tid for neste dose, hopp over den glemte dosen. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose. Ta aldri to doser samtidig (morgen eller kveld).

Dersom du avbryter behandling med Jentadueto

Fortsett å ta Jentadueto helt til legen din sier du skal slutte. Dette bidrar til å holde blodsukkeret ditt under kontroll.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Noen symptomer krever medisinsk tilsyn umiddelbart

Du skal slutte å ta Jentadueto og oppsøke legen din umiddelbart dersom du merker følgende symptomer på lavt blodsukker (hypoglykemi): skjelving, svetting, angst, uklart syn, kribling i leppene, blekhet, humørforandringer eller forvirring. Hypoglykemi (frekvens: forekommer svært vanlig (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)) er en kjent bivirkning av kombinasjonen Jentadueto og sulfonylurea og for kombinasjonen Jentadueto og insulin.

Jentadueto kan forårsake en svært sjelden (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 brukere), men svært alvorlig bivirkning som kalles laktacidose (se avsnittet «Advarsler og forsiktighetsregler»). Dersom dette skjer med deg, må du **avbryte behandlingen med Jentadueto og kontakte lege eller nærmeste sykehus umiddelbart**, da laktacidose kan føre til koma.

Noen pasienter har opplevd betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt, frekvens sjelden, kan forekomme hos inntil 1 av 1 000 personer).

STOPP behandlingen med Jentadueto og kontakt lege umiddelbart hvis du opplever noen av følgende alvorlige bivirkninger:

- Alvorlig og vedvarende smerte i magen (mageregionen) som kan nå ryggen, samt kvalme og oppkast, da dette kan være tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt).

Andre bivirkninger av Jentadueto omfatter:

Noen pasienter har opplevd allergiske reaksjoner (frekvens sjelden), som kan være alvorlige, inkludert pipende pust og kortpustethet (bronkial hyperreaktivitet: frekvens mindre vanlig (kan forekomme hos

inntil 1 av 100 personer)). Noen pasienter har opplevd utslett (frekvens mindre vanlig), elveblest (urtikaria: frekvens sjelden) og hevelse i ansikt, lepper, tunge og svelg som kan forårsake problemer med å puste eller svelge (angioødem: frekvens sjelden). Dersom du opplever noen av sykdomstegnene beskrevet over, skal du slutte å ta Jentadueto og kontakte lege umiddelbart. Legen kan forskrive et legemiddel som behandler den allergiske reaksjonen din og et annet legemiddel mot diabetes.

Noen pasienter har hatt følgende bivirkninger mens de har brukt Jentadueto:

- Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer): diaré, økt nivå av fordøyelsesenzymer i blodet (økt lipase), kvalme
- Mindre vanlige: betennelse i nese eller hals (nasofaryngitt), hoste, tap av appetitt (nedsatt appetitt), oppkast, økt nivå av blodenzymmer (økt nivå av amylase), kløe (pruritus)
- Sjeldne: blemmedannelse i huden (bulløs pemfigoid)

Noen pasienter har opplevd følgende bivirkninger mens de har brukt Jentadueto sammen med insulin

- Mindre vanlige: forstyrrelser i leverfunksjonen, forstoppelse

Bivirkninger når metformin tas alene, som ikke har vært beskrevet for Jentadueto:

- Svært vanlige: magesmerter
- Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer): metallsmak (smaksforstyrrelse), reduserte eller lave B12-nivåer i blodet (symptomer kan omfatte ekstrem slitenhet (fatigue), en sår og rød tunge (glossitt), prikkende følelse (parestesier) eller blek eller gul hud). Legen kan også bestille noen tester for å finne årsaken til symptomene, fordi noen av disse også kan være forårsaket av diabetes eller kan skyldes andre urelaterte helseproblemer.
- Svært sjeldne (kan forekomme hos inntil 1 av 10 000 personer): hepatitt (et problem med leveren), hudreaksjoner som rødhet i huden (erytem)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Jentadueto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterbrettet, boksen og esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Blisterbrett: Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Boks: Hold boksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager skader på emballasjen eller dersom den ser ut til å ha vært åpnet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Jentadueto

- Virkestoffer er linagliptin og metforminhydroklorid.
 - Hver Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 850 mg metforminhydroklorid.
 - Hver Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg linagliptin og 1 000 mg metforminhydroklorid.
 - Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: arginin, kopovidon, magnesiumstearat, maisstivelse, kolloidal vannfri silika.
 - Filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), talkum, propylenglykol.
- Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletter inneholder også rødt jernoksid (E172) og gult jernoksid (E172).
- Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg tabletter inneholder også rødt jernoksid (E172).

Hvordan Jentadueto ser ut og innholdet i pakningen

Jentadueto 2,5 mg/850 mg er ovale, bikonvekse, lys oransje, filmdrasjerte tabletter. De er merket med «D2/850» på den ene siden og Boehringer Ingelheim-logoen på den andre siden.

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg er ovale, bikonvekse, lys rosa, filmdrasjerte tabletter. De er merket med «D2/1 000» på den ene siden og Boehringer Ingelheim-logoen på den andre siden.

Jentadueto er tilgjengelig i perforerte endoseblistere med 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 og 120 × 1 filmdrasjerte tabletter og multipakninger på 120 × 1 (2 pakninger à 60 × 1), 180 × 1 (2 pakninger à 90 × 1), 180 × 1 (3 pakninger à 60 × 1) og 200 × 1 (2 pakninger à 100 × 1) filmdrasjerte tabletter.

Jentadueto er også tilgjengelig i plastbokser med skruelukk av plast og tørkemiddel av silikagel. Boksene inneholder 14, 60 eller 180 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.