

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten  
Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

### Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Jede Tablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

### Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

Ovale, beidseitig gewölbte, hellorange Filmtablette mit den Maßen 19,2 mm x 9,4 mm mit der Prägung „D2/850“ auf der einen Seite und dem Firmenlogo auf der anderen Seite.

### Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

Ovale, beidseitig gewölbte, hellrosa Filmtablette mit den Maßen 21,1 mm x 9,7 mm mit der Prägung „D2/1000“ auf der einen Seite und dem Firmenlogo auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Jentaducto wird angewendet bei Erwachsenen mit Typ-2-Diabetes mellitus als Ergänzung zu Diät und Bewegung zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle:

- bei Patienten, bei denen Metformin in der höchsten vertragenen Dosis allein den Blutzucker nicht ausreichend senkt
- in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes einschließlich Insulin bei Patienten, bei denen der Blutzucker mit Metformin und diesen Arzneimitteln nicht ausreichend gesenkt wird
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination von Linagliptin und Metformin in getrennten Tabletten behandelt werden.

(siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1 für verfügbare Daten zu verschiedenen Kombinationen)

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

*Erwachsene mit normaler Nierenfunktion (GFR  $\geq$  90 ml/min)*

Die Dosis der blutzuckersenkenden Therapie mit Jentaducto sollte individuell auf Basis des bisherigen Behandlungsschemas des Patienten, der Wirksamkeit und der Verträglichkeit festgelegt werden, ohne die empfohlene Tageshöchstdosis von 5 mg Linagliptin plus 2.000 mg Metforminhydrochlorid zu überschreiten.

*Patienten, die mit der maximal verträglichen Dosis einer Metformin-Monotherapie unzureichend eingestellt sind*

Die übliche Anfangsdosis von Jentaduetto sollte bei Patienten, deren Blutzucker mit Metformin allein nicht ausreichend eingestellt ist, Linagliptin in einer Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich (5 mg Gesamttagesdosis) plus die bisher eingenommene Metformin-Dosis enthalten.

*Patienten, die von einer gleichzeitigen Anwendung der Wirkstoffe Linagliptin und Metformin umgestellt werden*

Bei den Patienten, die von einer gleichzeitigen Anwendung der Wirkstoffe Linagliptin und Metformin umgestellt werden, sollte die Umstellung auf Jentaduetto initial mit den bisher eingenommenen Dosierungen von Linagliptin und Metformin erfolgen.

*Patienten, die mit einer Zweifachtherapie, bestehend aus der maximal verträglichen Dosis Metformin und einem Sulfonylharnstoff, unzureichend eingestellt sind*

Die Dosierung von Jentaduetto sollte Linagliptin in einer Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich (5 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformin-Dosis, die etwa der bisher eingenommenen Dosis entspricht, enthalten. Bei Anwendung von Linagliptin plus Metforminhydrochlorid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff kann eine niedrigere Dosierung des Sulfonylharnstoffs erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

*Patienten, die unter der Zweifachtherapie mit Insulin und der maximal verträglichen Dosis von Metformin unzureichend eingestellt sind*

Die Dosierung von Jentaduetto sollte Linagliptin in einer Dosierung von 2,5 mg zweimal täglich (5 mg Gesamttagesdosis) und eine Metformin-Dosis, die etwa der bisher eingenommenen Dosis entspricht, enthalten. Bei Anwendung von Linagliptin plus Metforminhydrochlorid in Kombination mit Insulin kann eine niedrigere Insulin-Dosis erforderlich sein, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken (siehe Abschnitt 4.4).

Für unterschiedliche Dosierungen von Metformin ist Jentaduetto in den Stärken 2,5 mg Linagliptin plus 850 mg Metforminhydrochlorid sowie 2,5 mg Linagliptin plus 1.000 mg Metforminhydrochlorid erhältlich.

### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Da Metformin renal eliminiert wird, sollte Jentaduetto mit zunehmendem Alter der Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Eine Überwachung der Nierenfunktion ist angezeigt, um, insbesondere bei älteren Patienten, eine mit Metformin assoziierte Laktatazidose zu verhindern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### *Nierenfunktionsstörung*

Vor Beginn der Behandlung mit metforminhaltigen Arzneimitteln und danach mindestens einmal jährlich sollte die GFR ermittelt werden. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko einer weiteren Progression der Nierenfunktionsstörung und bei älteren Patienten sollte die Nierenfunktion häufiger, z. B. alle 3-6 Monate, kontrolliert werden.

Bevor die Einleitung einer Behandlung mit Metformin bei Patienten mit einer GFR < 60 ml/min erwogen wird, sollten Faktoren, die das Risiko einer Laktatazidose erhöhen können (siehe Abschnitt 4.4), überprüft werden.

Falls keine angemessene Stärke von Jentaduetto erhältlich ist, sollten statt der Fixdosiskombination die Einzelsubstanzen angewendet werden.

Tabelle 1: Dosierung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Die maximale Tagesdosis beträgt 3.000 mg. Eine Dosisreduktion kann in Abhängigkeit von der Abnahme der Nierenfunktion in Betracht gezogen werden.	Keine Dosisanpassung
45-59	Die maximale Tagesdosis beträgt 2.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Keine Dosisanpassung
30-44	Die maximale Tagesdosis beträgt 1.000 mg. Die Anfangsdosis beträgt höchstens die Hälfte der Maximaldosis.	Keine Dosisanpassung
< 30	Metformin ist kontraindiziert.	Keine Dosisanpassung

#### Leberfunktionsstörung

Jentaducto sollte aufgrund des Wirkstoffs Metformin nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörung angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2). Zur Anwendung von Jentaducto bei Patienten mit Leberfunktionsstörung liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Jentaducto bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Jentaducto sollte zweimal täglich zu den Mahlzeiten eingenommen werden, um die mit Metformin assoziierten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu reduzieren.  
Alle Patienten sollten ihre Diät fortsetzen und dabei die Kohlenhydrataufnahme angemessen über den Tag verteilen. Übergewichtige Patienten sollten ihre kalorienreduzierte Diät beibehalten.

Wenn eine Dosis vergessen wird, sollte diese eingenommen werden, sobald der Patient daran denkt. Jedoch sollte keine doppelte Dosis zur gleichen Zeit eingenommen werden. In diesem Fall sollte die vergessene Dosis ausgelassen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Jede Art von akuter metabolischer Azidose (z. B. Laktatazidose, diabetische Ketoazidose)
- Diabetisches Präkoma.
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min).
- Akute Erkrankungen mit einer möglichen Veränderung der Nierenfunktion wie: Dehydratation, schwere Infektion, Schock.
- Erkrankungen, die eine Gewebhypoxie verursachen können (insbesondere akute Erkrankungen oder die Verschlechterung chronischer Erkrankungen), wie dekompensierte Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Schock.

- Leberfunktionsstörung, akute Alkoholvergiftung, Alkoholismus (siehe Abschnitt 4.5).

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Allgemein

Jentaducto sollte nicht bei Patienten mit Typ-1-Diabetes angewendet werden.

##### Hypoglykämie

Wenn Linagliptin zur Behandlung mit einem Sulfonylharnstoff hinzugefügt wurde (zusätzlich zu Metformin), war die Inzidenz von Hypoglykämien über der von Placebo.

Es ist bekannt, dass Sulfonylharnstoffe und Insulin Hypoglykämien verursachen. Daher ist bei der Anwendung von Jentaducto in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff und/oder Insulin Vorsicht geboten. Eine Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder Insulin-Dosis kann in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Eine Hypoglykämie wurde weder mit Linagliptin noch mit Metformin oder einer Kombination aus Linagliptin plus Metformin als Nebenwirkung beobachtet. In klinischen Studien war die Inzidenzrate einer Hypoglykämie bei Patienten, die Linagliptin in Kombination mit Metformin oder nur Metformin einnahmen, verhältnismäßig niedrig.

##### Laktatazidose

Laktatazidose, eine sehr seltene, jedoch schwerwiegende metabolische Komplikation, tritt am häufigsten bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiorespiratorischer Erkrankung oder Sepsis auf. Bei akuter Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es zur Kumulation von Metformin, die das Risiko einer Laktatazidose erhöht.

In Fällen von Dehydratation (schwerer Diarrhö oder Erbrechen, Fieber oder verminderter Flüssigkeitsaufnahme) sollte Metformin vorübergehend abgesetzt und möglichst Kontakt mit einem Arzt aufgenommen werden.

Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die die Nierenfunktion akut beeinträchtigen können (wie z. B. Antihypertonika, Diuretika und NSARs) sollte bei mit Metformin behandelten Patienten mit Vorsicht eingeleitet werden. Weitere Risikofaktoren für eine Laktatazidose sind übermäßiger Alkoholkonsum, Leberfunktionsstörung, schlecht eingestellter Diabetes, Ketose, langes Fasten und alle mit Hypoxie assoziierten Erkrankungen sowie die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die eine Laktatazidose verursachen können (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Patienten und/oder ihre Betreuer sollten auf das Risiko einer Laktatazidose hingewiesen werden. Eine Laktatazidose ist gekennzeichnet durch azidotische Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Muskelkrämpfe, Asthenie und Hypothermie, gefolgt von Koma. Bei vermuteten Symptomen muss der Patient die Einnahme von Metformin beenden und umgehend einen Arzt aufsuchen. Diagnostische Laborwerte sind ein verringerter pH-Wert des Blutes ( $< 7,35$ ), erhöhte Laktatplasmaspiegel ( $> 5$  mmol/l) sowie eine Erhöhung der Anionenlücke und des Laktat/Pyruvat-Quotienten.

##### Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel

Die intravaskuläre Anwendung jodhaltiger Kontrastmittel kann zu einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie führen. Dies kann eine Metformin-Kumulation zur Folge haben und das Risiko einer Laktatazidose erhöhen. Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

### Nierenfunktion

Die GFR sollte vor Beginn der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen ermittelt werden (siehe Abschnitt 4.2). Metformin darf bei Patienten mit einer GFR < 30 ml/min nicht angewendet und sollte in Situationen, die die Nierenfunktion verändern, vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.3).

### Herzfunktion

Patienten mit Herzinsuffizienz haben ein größeres Risiko, eine Hypoxie oder eine Nierenfunktionsstörung zu entwickeln. Bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz kann Jentaduetto unter regelmäßiger Überwachung von Herz- und Nierenfunktion eingesetzt werden. Bei Patienten mit akuter und instabiler Herzinsuffizienz ist Jentaduetto kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

### Chirurgische Eingriffe

Metformin muss zur Zeit einer Operation unter Allgemein-, Spinal- oder Epiduralanästhesie abgesetzt werden. Die Therapie darf nicht früher als 48 Stunden nach der Operation oder nach Wiederaufnahme der oralen Ernährung und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat.

### Ältere Patienten

Patienten über 80 Jahre sollten mit besonderer Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Veränderung des klinischen Zustands von Patienten mit zuvor gut eingestelltem Typ-2-Diabetes

Da Jentaduetto Metformin enthält, sollte ein Patient, dessen Typ-2-Diabetes bereits gut eingestellt war, umgehend auf eine Ketoazidose oder Laktatazidose untersucht werden, wenn unter Jentaduetto seine Laborwerte auffällig werden oder bei ihm eine klinische Erkrankung auftritt, insbesondere wenn diese unklar oder unzureichend definiert ist. Dazu sind die Serum-Elektrolyte und -Ketone, der Blutzucker sowie, falls angezeigt, der pH-Wert des Blutes sowie der Laktat-, Pyruvat- und Metformin-Spiegel zu bestimmen. Sobald eine Azidose in jeglicher Form vorliegt, muss Jentaduetto umgehend abgesetzt und es müssen andere geeignete korrektive Maßnahmen ergriffen werden.

### Akute Pankreatitis

Die Anwendung von DPP-4-Inhibitoren wurde mit einem Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis assoziiert. Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von akuter Pankreatitis beobachtet. In einer Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit (CARMELINA) mit einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren wurde von 0,3 % der Patienten unter Linagliptin und von 0,1 % der Patienten unter Placebo eine adjudizierte akute Pankreatitis gemeldet. Die Patienten sollten deshalb über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis sollte Jentaduetto abgesetzt werden; falls eine akute Pankreatitis bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Jentaduetto nicht erneut begonnen werden. Bei Patienten mit Pankreatitis in der Vorgeschichte ist Vorsicht geboten.

### Bullöses Pemphigoid

Bei mit Linagliptin behandelten Patienten wurden Fälle von bullösem Pemphigoid beobachtet. In der Studie CARMELINA wurde von 0,2 % der Patienten unter Linagliptin und von keinem der Patienten unter Placebo ein bullöses Pemphigoid gemeldet. Bei Verdacht auf ein bullöses Pemphigoid sollte Jentaduetto abgesetzt werden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Allerdings liegen solche Studien für die einzelnen Wirkstoffe, d.h. Linagliptin und Metformin, vor. Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von Linagliptin und Metformin führte bei gesunden Probanden und Patienten nicht zu relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von Linagliptin oder Metformin.

## Linagliptin

### *In-vitro-Beurteilung von Wechselwirkungen*

Linagliptin ist ein schwacher kompetitiver sowie schwacher bis mäßiger mechanismusbasierter Inhibitor des CYP-Isoenzym CYP3A4, weist jedoch keine hemmende Wirkung auf andere CYP-Isoenzyme auf. Linagliptin ist kein Induktor von CYP-Isoenzymen.

Linagliptin ist ein P-Glykoprotein-Substrat und ein schwacher Hemmer des P-Glykoprotein-vermittelten Transports von Digoxin. Ausgehend von diesen Ergebnissen und *In-vivo*-Wechselwirkungsstudien gilt es als unwahrscheinlich, dass Linagliptin Wechselwirkungen mit anderen P-Glykoprotein-Substraten hervorruft.

### *In-vivo-Beurteilung von Wechselwirkungen*

#### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Linagliptin

Die nachstehend beschriebenen klinischen Daten lassen darauf schließen, dass das Risiko klinisch relevanter Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel gering ist.

#### Metformin:

Die gleichzeitige Anwendung von 850 mg Metforminhydrochlorid dreimal täglich mit 10 mg Linagliptin einmal täglich zeigte bei gesunden Probanden keine klinisch bedeutsame Veränderung der Pharmakokinetik von Linagliptin.

#### Sulfonylharnstoffe:

Die Steady-State-Pharmakokinetik von 5 mg Linagliptin wurde durch die gleichzeitige Anwendung einer Einzeldosis von 1,75 mg Glibenclamid (Glyburid) nicht verändert.

#### Ritonavir:

Die gleichzeitige Einnahme einer Einzeldosis von 5 mg Linagliptin und mehrfacher Dosen von 200 mg Ritonavir, einem wirksamen Inhibitor von P-Glykoprotein und CYP3A4, erhöhten die AUC und  $C_{max}$  von Linagliptin um etwa das 2- bzw. 3-Fache. Der ungebundene Anteil, üblicherweise weniger als 1 % der therapeutischen Dosis von Linagliptin, war nach der gleichzeitigen Anwendung von Ritonavir um das 4- bis 5-Fache erhöht. Simulationen von Steady-State-Plasmakonzentrationen von Linagliptin mit und ohne Ritonavir zeigten, dass der Anstieg der Exposition nicht mit einer erhöhten Akkumulation verbunden ist. Diese pharmakokinetischen Veränderungen bei Linagliptin wurden als klinisch nicht relevant eingestuft. Demnach sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen P-Glykoprotein-/CYP3A4-Inhibitoren nicht zu erwarten.

#### Rifampicin:

Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von 5 mg Linagliptin und Rifampicin, einem wirksamen Induktor von P-Glykoprotein und CYP3A4, führte zu einer um 39,6 % und 43,8 % verringerten AUC bzw.  $C_{max}$  von Linagliptin im Steady State sowie einer Verringerung der DPP-4-Inhibition um etwa 30 % während des Talspiegels. Demnach ist anzunehmen, dass die volle Wirksamkeit von Linagliptin in Kombination mit starken P-Glykoprotein-Induktoren unter Umständen nicht erreicht werden kann, insbesondere wenn diese langfristig angewendet werden. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen starken Induktoren von P-Glykoprotein und CYP3A4 wie Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin wurde nicht untersucht.

#### Wirkungen von Linagliptin auf andere Arzneimittel

In den unten beschriebenen klinischen Studien zeigte Linagliptin keine klinisch relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin, Glyburid, Simvastatin, Warfarin, Digoxin oder oralen Kontrazeptiva. Dies belegt *in vivo*, dass Linagliptin eine geringe Neigung zu Wechselwirkungen mit Substraten von CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-Glykoprotein und organischen Kationentransportern (*Organic Cationic Transporter, OCT*) hat.

#### Metformin:

Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von 10 mg Linagliptin mit 850 mg Metforminhydrochlorid, einem OCT-Substrat, zeigte keine relevante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Metformin bei gesunden Probanden. Demnach ist Linagliptin kein Inhibitor von OCT-vermitteltem Transport.

#### Sulfonylharnstoffe:

Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher oraler Dosen von 5 mg Linagliptin und einer oralen Einzeldosis von 1,75 mg Glibenclamid (Glyburid) zeigte eine klinisch nicht relevante Verringerung sowohl der AUC- als auch der  $C_{max}$ -Werte von Glibenclamid um 14 %. Da Glibenclamid hauptsächlich über CYP2C9 metabolisiert wird, unterstützen diese Daten ebenso die Schlussfolgerung, dass Linagliptin kein CYP2C9-Inhibitor ist. Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen mit anderen Sulfonylharnstoffen (z. B. Glipizid, Tolbutamid und Glimperid), die wie Glibenclamid vorwiegend über CYP2C9 abgebaut werden, sind nicht zu erwarten.

#### Digoxin:

Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher täglicher Dosen von 5 mg Linagliptin mit mehrfachen Dosen von 0,25 mg Digoxin zeigte bei gesunden Probanden keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Digoxin. Demnach ist Linagliptin *in vivo* kein Inhibitor des P-Glykoprotein-vermittelten Transports.

#### Warfarin:

Tägliche mehrfache Dosen von 5 mg Linagliptin zeigten keine Änderung der Pharmakokinetik von S(-)- oder R(+)-Warfarin, einem CYP2C9-Substrat, das als Einzeldosis angewendet wurde.

#### Simvastatin:

Tägliche mehrfache Dosen von Linagliptin hatten bei gesunden Probanden eine minimale Wirkung auf die Steady-State-Pharmakokinetik von Simvastatin, einem sensitiven CYP3A4-Substrat. Nach gleichzeitiger Anwendung einer suprathérapeutischen Dosis von 10 mg Linagliptin und 40 mg Simvastatin täglich über einen Zeitraum von 6 Tagen erhöhten sich die Plasma-AUC von Simvastatin um 34 % und die Plasma- $C_{max}$  um 10 %.

#### Orale Kontrazeptiva:

Die gleichzeitige Anwendung mit 5 mg Linagliptin zeigte keine Veränderungen der Steady-State-Pharmakokinetik von Levonorgestrel bzw. Ethinylestradiol.

#### Metformin

*Kombinationen, bei deren Anwendung Vorsicht geboten ist*

Glukokortikoide (systemische und lokale Anwendung), Beta-2-Agonisten und Diuretika besitzen eine intrinsische hyperglykämische Wirkung. Der Patient sollte darüber informiert sein und sein Blutzucker häufiger kontrolliert werden, insbesondere zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln. Falls erforderlich, sollte die Dosis des blutzuckersenkenden Arzneimittels während der Therapie mit dem zusätzlichen Arzneimittel sowie bei dessen Absetzen angepasst werden.

Einige Arzneimittel können die Nierenfunktion ungünstig beeinflussen und dadurch das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, wie z. B. NSARs einschließlich selektiver Cyclooxygenase(COX)-2-Hemmer, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten und Diuretika, insbesondere Schleifendiuretika. Zu Beginn der Behandlung mit solchen Arzneimitteln oder bei ihrer Anwendung in Kombination mit Metformin ist eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.

### Organische Kationentransporter (OCT)

Metformin ist ein Substrat für die beiden Transporter OCT1 und OCT2. Die gleichzeitige Anwendung von Metformin mit

- Inhibitoren von OCT1 (z. B. Verapamil) kann die Wirksamkeit von Metformin verringern.
- Induktoren von OCT1 (z. B. Rifampicin) kann die gastrointestinale Resorption und Wirksamkeit von Metformin verstärken.
- Inhibitoren von OCT2 (z. B. Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol) kann die renale Elimination von Metformin verringern und somit zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Metformin führen.
- Inhibitoren von OCT1 und OCT2 (z. B. Crizotinib, Olaparib) kann die Wirksamkeit und die renale Elimination von Metformin verändern.

Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung dieser Arzneimittel mit Metformin Vorsicht angeraten, insbesondere bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung, da sich die Plasmakonzentration von Metformin erhöhen kann. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung von Metformin in Erwägung zu ziehen, da Inhibitoren/Induktoren von OCT die Wirksamkeit von Metformin verändern können.

### *Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen*

#### Alkohol

Alkoholvergiftung ist mit einem erhöhten Risiko für eine Laktatazidose assoziiert, insbesondere in Zusammenhang mit Fasten, Mangelernährung oder Leberfunktionsstörung.

#### Jodhaltige Kontrastmittel

Die Behandlung mit Metformin muss im Vorfeld oder zum Zeitpunkt des bildgebenden Verfahrens unterbrochen werden und darf frühestens 48 Stunden danach und nur dann wieder aufgenommen werden, wenn die Nierenfunktion erneut kontrolliert wurde und sich als stabil erwiesen hat (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Die Anwendung von Linagliptin bei Schwangeren wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Eine begrenzte Zahl vorliegender Daten lässt vermuten, dass die Anwendung von Metformin bei schwangeren Frauen nicht mit einem erhöhten Risiko angeborener Missbildungen assoziiert ist.

Tierexperimentelle Studien mit Metformin ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe auch Abschnitt 5.3).

Nichtklinische Reproduktionsstudien zeigten keine additive teratogene Wirkung, die einer gleichzeitigen Einnahme von Linagliptin und Metformin zugeschrieben werden konnte.

Jentaduo sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Wenn eine Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sollte die Behandlung mit Jentaduo unterbrochen und schnellstmöglich auf eine Therapie mit Insulin umgestellt werden, um das Risiko fetaler, mit auffälligen Blutzuckerwerten assoziierter Missbildungen zu senken.

### Stillzeit

Tierexperimentelle Studien zeigten, dass sowohl Metformin als auch Linagliptin in die Milch säugender Ratten übergehen. Metformin geht in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Linagliptin in die Muttermilch übergeht. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Jentaduo verzichtet werden soll / die Behandlung mit Jentaduo zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Die Auswirkungen von Jentaduetto auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht. Bei männlichen oder weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe auch Abschnitt 5.3).

### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Jentaduetto hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Jedoch sollten die Patienten darauf hingewiesen werden, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Jentaduetto mit anderen Antidiabetika, die bekanntermaßen eine Hypoglykämie verursachen (z. B. Sulfonylharnstoffe), das Risiko einer Hypoglykämie besteht.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich (oder der bioäquivalenten Anwendung von 5 mg einmal täglich) in Kombination mit Metformin wurde bei mehr als 6.800 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus bewertet. In placebokontrollierten Studien wurden über 1.800 Patienten über einen Zeitraum von  $\geq 12/24$  Wochen mit der therapeutischen Dosis von Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich (oder der bioäquivalenten Anwendung von Linagliptin 5 mg einmal täglich) in Kombination mit Metformin behandelt.

Die gepoolte Analyse der sieben placebokontrollierten Studien zeigt, dass die Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen bei mit Placebo und Metformin behandelten Patienten vergleichbar ist mit der bei Patienten, die 2,5 mg Linagliptin und Metformin erhielten (54,3 % *versus* 49,0 %). Ein Abbruch der Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen fand bei Patienten unter Placebo und Metformin ähnlich oft statt wie bei Patienten unter Linagliptin und Metformin (3,8 % *versus* 2,9 %).

Die am häufigsten mit einer Kombinationstherapie aus Linagliptin plus Metformin berichtete Nebenwirkung war Diarrhö (1,6 %). Die Kombination aus Metformin plus Placebo ergab eine ähnlich hohe Häufigkeit (2,4 %).

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn Jentaduetto zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wird ( $\geq 1$  Fall pro 10 Patienten).

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die in allen klinischen Studien mit der Kombination aus Linagliptin + Metformin oder der Anwendung der Einzelsubstanzen (Linagliptin oder Metformin) in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichteten Nebenwirkungen nach Systemorganklassen aufgeführt. Bei Nebenwirkungen, die zuvor mit einem der einzelnen Wirkstoffe berichtet wurden, könnte es sich um mögliche Nebenwirkungen von Jentaduetto handeln, selbst wenn sie in klinischen Studien mit diesem Arzneimittel nicht beobachtet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und absoluter Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Nebenwirkungen, über die bei Patienten berichtet wurde, die Linagliptin+Metformin allein (als Einzelsubstanzen oder in Kombination) oder als *Add-on*-Therapie zu anderen antidiabetischen Therapien in klinischen Studien und nach Markteinführung erhielten

Systemorganklasse Nebenwirkung	Häufigkeit der Nebenwirkung
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Nasopharyngitis	gelegentlich
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Überempfindlichkeit (z. B. bronchiale Hyperreaktivität)	gelegentlich
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Hypoglykämie <sup>1</sup>	sehr häufig
Laktatazidose <sup>§</sup>	sehr selten
Vitamin B <sub>12</sub> -Mangel <sup>§</sup>	sehr selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Störungen des Geschmacksinns <sup>§</sup>	häufig
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Husten	gelegentlich
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Verminderter Appetit	gelegentlich
Diarrhö	häufig
Übelkeit	häufig
Pankreatitis	selten <sup>#</sup>
Erbrechen	gelegentlich
Obstipation <sup>2</sup>	gelegentlich
Abdominalschmerzen <sup>§</sup>	sehr häufig
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Leberfunktionsstörungen <sup>2</sup>	gelegentlich
Hepatitis <sup>§</sup>	sehr selten
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Angioödem	selten
Urtikaria	selten
Erythem <sup>§</sup>	sehr selten
Ausschlag	gelegentlich
Pruritus	gelegentlich
Bullöses Pemphigoid	selten <sup>#</sup>
<b>Untersuchungen</b>	
Amylasewerte erhöht	gelegentlich
Lipase erhöht*	häufig

\* Auf der Grundlage von in klinischen Studien beobachteten Lipaseerhöhungen auf > 3 x ULN

# Auf der Grundlage der Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit von Linagliptin (CARMELINA), siehe auch unten

§ Nebenwirkungen, die bei Patienten unter einer Monotherapie mit Metformin berichtet wurden und die nicht bei Patienten auftraten, die Jentaduo erhielten. Weitere Informationen siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von Metformin.

<sup>1</sup> Bei der Kombination aus Jentaduo und Sulfonylharnstoff beobachtete Nebenwirkung

<sup>2</sup> Bei der Kombination aus Jentaduo und Insulin beobachtete Nebenwirkung

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

#### *Hypoglykämie*

In einer Studie wurde Linagliptin als *Add-on*-Therapie zu Metformin plus Sulfonylharnstoff angewendet. Wurden Linagliptin und Metformin zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet, war Hypoglykämie das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis (23,9 % unter Linagliptin plus Metformin plus Sulfonylharnstoff und 16,0 % unter Placebo plus Metformin plus Sulfonylharnstoff).

Bei Verabreichung von Linagliptin und Metformin in Kombination mit Insulin war Hypoglykämie das am häufigsten berichtete unerwünschte Ereignis, trat jedoch mit einer vergleichbaren Rate auf, wenn Placebo und Metformin in Kombination mit Insulin angewendet wurden (29,5 % unter Linagliptin plus Metformin plus Insulin und 30,9 % unter Placebo plus Metformin plus Insulin), wobei die Rate schwerer (behandlungsbedürftiger) Episoden jeweils gering war (1,5 % und 0,9 %).

#### *Sonstige Nebenwirkungen*

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und verminderter Appetit und Abdominalschmerzen treten meistens während des Beginns der Behandlung mit Jentaduo oder Metforminhydrochlorid auf und verschwinden in den meisten Fällen spontan. Zur Vorbeugung wird empfohlen, Jentaduo während oder nach den Mahlzeiten einzunehmen. Auch eine langsame Steigerung der Dosis von Metforminhydrochlorid kann die gastrointestinale Verträglichkeit verbessern. Die Langzeitbehandlung mit Metformin wurde mit einer Verringerung der Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> in Verbindung gebracht, die sehr selten zu einem klinisch signifikanten Vitamin B<sub>12</sub>-Mangel führen kann (z. B. megaloplastischer Anämie).

### Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit von Linagliptin (CARMELINA)

In der Studie CARMELINA wurden die kardiovaskuläre und renale Sicherheit von Linagliptin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beurteilt, die aufgrund einer anamnestisch bekannten makrovaskulären oder renalen Erkrankung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hatten (siehe Abschnitt 5.1). Die Studie umfasste 3.494 Patienten, die 5 mg Linagliptin erhielten, sowie 3.485 Patienten, die Placebo erhielten. Beide Behandlungen wurden zusätzlich zur Standardtherapie mit regional unterschiedlichen Zielwerten für HbA<sub>1c</sub> und kardiovaskuläre Risikofaktoren gegeben. Die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse war bei Patienten unter Linagliptin ähnlich wie bei Patienten unter Placebo. Die Sicherheitsdaten dieser Studie entsprachen dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Linagliptin.

In der behandelten Population wurden von 3,0 % der mit Linagliptin behandelten Patienten und von 3,1 % der Patienten unter Placebo schwere (behandlungsbedürftige) hypoglykämische Ereignisse berichtet. Unter den Patienten, die zu Studienbeginn einen Sulfonylharnstoff einnahmen, betrug die Inzidenz von schwerer Hypoglykämie 2,0 % bei den mit Linagliptin behandelten Patienten und 1,7 % bei den mit Placebo behandelten Patienten. Unter den Patienten, die zu Studienbeginn Insulin anwendeten, betrug die Inzidenz von schwerer Hypoglykämie 4,4 % bei den mit Linagliptin behandelten Patienten und 4,9 % bei den mit Placebo behandelten Patienten.

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Studie wurde von 0,3 % der mit Linagliptin behandelten Patienten und von 0,1 % der mit Placebo behandelten Patienten eine adjudizierte akute Pankreatitis berichtet.

In der Studie CARMELINA wurde von 0,2 % der mit Linagliptin behandelten Patienten und keinem der mit Placebo behandelten Patienten ein bullöses Pemphigoid berichtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

### Linagliptin

In kontrollierten klinischen Studien mit gesunden Probanden wurden Einzeldosen von bis zu 600 mg Linagliptin (entspricht dem 120-Fachen der empfohlenen Dosis) nicht mit einem dosisabhängigen Anstieg an unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht. Es liegen keine Erfahrungen mit Dosen von mehr als 600 mg bei Menschen vor.

### Metformin

Bei Dosen bis zu 85 g Metforminhydrochlorid wurde keine Hypoglykämie beobachtet. Jedoch trat unter diesen Umständen eine Laktatazidose auf. Bei starker Überdosierung von Metforminhydrochlorid oder gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren kann es zu einer Laktatazidose kommen. Eine Laktatazidose stellt einen medizinischen Notfall dar und muss stationär behandelt werden. Die wirksamste Methode zur Entfernung von Laktat und Metforminhydrochlorid ist die Hämodialyse.

### Behandlung

Im Fall einer Überdosierung sollten die üblichen unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden, z. B. Entfernen nicht resorbierter Substanz aus dem Gastrointestinaltrakt, klinische Überwachung des Patienten und bei Bedarf Einleiten klinischer Maßnahmen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Kombinationen mit oralen Antidiabetika, ATC-Code: A10BD11.

Jentaducto enthält eine Kombination zweier Antidiabetika mit komplementären Wirkmechanismen zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes: Linagliptin, ein Dipeptidyl-Peptidase-4(DPP-4)-Inhibitor, und Metforminhydrochlorid, ein Vertreter der Substanzklasse der Biguanide.

### Linagliptin

#### *Wirkmechanismus*

Linagliptin ist ein Inhibitor des Enzyms DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4), ein Enzym, das an der Inaktivierung der Inkretin-Hormone GLP-1 und GIP (*Glucagon-like Peptide-1*, glucoseabhängiges insulinotropes Polypeptid) beteiligt ist. Diese Hormone werden durch das Enzym DPP-4 schnell abgebaut. Beide Inkretin-Hormone sind an der physiologischen Regulierung der Glucosehomöostase beteiligt. Inkretine werden über den gesamten Tag in geringen Basalmengen abgegeben, wobei die Spiegel unmittelbar nach Nahrungsaufnahme ansteigen. GLP-1 und GIP erhöhen die Biosynthese von Insulin und die Ausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse bei normalen und erhöhten Blutzuckerwerten. Des Weiteren verringert GLP-1 die Glucagon-Sekretion aus den Alphazellen der Bauchspeicheldrüse und führt damit zu einer Reduktion der hepatischen Glucoseausschüttung. Linagliptin bindet sehr wirksam und reversibel an DPP-4, was zu einer langanhaltenden Erhöhung der Konzentrationen aktiver Inkretine führt. Linagliptin steigert die Insulinausschüttung glucoseabhängig und senkt die Glucagon-Sekretion. Linagliptin hat damit eine insgesamt verbessernde Wirkung auf die Glucosehomöostase. Linagliptin bindet selektiv an DPP-4 und weist *in vitro* eine > 10.000-fache Selektivität gegenüber DPP-8- oder DPP-9-Aktivität auf.

## Metformin

### *Wirkmechanismus*

Metforminhydrochlorid ist ein Biguanid mit blutzuckersenkender Wirkung und bewirkt eine Senkung sowohl des basalen als auch des postprandialen Blutzuckerspiegels. Es stimuliert nicht die Insulinsekretion und führt daher nicht zu Hypoglykämie.

Die Wirkung von Metforminhydrochlorid beruht vermutlich auf drei Mechanismen:

- (1) Senkung der Glucoseproduktion in der Leber durch Hemmung der Gluconeogenese und der Glykogenolyse,
- (2) Erhöhung der Insulinempfindlichkeit in der Muskulatur und damit Verbesserung der peripheren Glucoseaufnahme und -verwertung,
- (3) Verzögerung der intestinalen Glucose-Resorption.

Metforminhydrochlorid stimuliert die intrazelluläre Glykogensynthese durch seine Wirkung auf die Glykogensynthese.

Metforminhydrochlorid erhöht die Transportkapazität aller bisher bekannten membranständigen Glucosetransporter (GLUT).

Beim Menschen besitzt Metforminhydrochlorid unabhängig von seiner Wirkung auf den Blutzuckerspiegel eine positive Wirkung auf den Fettstoffwechsel. Dies wurde in therapeutischen Dosen in kontrollierten mittelfristigen Studien und Langzeitstudien nachgewiesen.

Metforminhydrochlorid führt zu einer Senkung des Gesamtcholesterin-, des LDL-Cholesterin- und des Triglyzerid-Spiegels.

### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

#### Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin in Kombination mit Metformin bei Patienten mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter einer Monotherapie mit Metformin wurde in einer 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie untersucht. Linagliptin führte, ausgehend von einem mittleren HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von 8 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte (-0,64 % Veränderung im Vergleich zu Placebo). Außerdem zeigte Linagliptin im Vergleich zu Placebo signifikante Verbesserungen des Nüchtern-Plasmaglucoosespiegels (NPG) von -21,1 mg/dl und des 2 Stunden postprandial gemessenen Plasmaglucoosespiegels (PPG) von -67,1 mg/dl. Im Vergleich zu Placebo erreichten mehr Patienten den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von < 7,0 % (28,3 % unter Linagliptin *versus* 11,4 % unter Placebo). Die beobachtete Inzidenz von Hypoglykämien war bei den mit Linagliptin behandelten Patienten ähnlich wie die unter Placebo. Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

In einer 24-wöchigen placebokontrollierten, faktoriellen Studie zur Initialtherapie Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich in Kombination mit Metformin (500 mg oder 1.000 mg zweimal täglich) kam es zu einer signifikanten Verbesserung der glykämischen Parameter im Vergleich zur jeweiligen Monotherapie, wie in Tabelle 3 zusammengefasst (mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Wert zu Studienbeginn 8,65 %).

Tabelle 3: Glykämische Parameter von Linagliptin und Metformin jeweils als Monotherapie und in Kombination, gemessen beim letzten Kontrolltermin zum Ende der Studie (24. Woche) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und unzureichend eingestellten Blutzuckerwerten trotz Diät und Bewegung

	<b>Placebo</b>	<b>Linagliptin 5 mg einmal täglich<sup>1</sup></b>	<b>Metformin HCl 500 mg zweimal täglich</b>	<b>Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich<sup>1</sup> + Metformin HCl 500 mg zweimal täglich</b>	<b>Metformin HCl 1.000 mg zweimal täglich</b>	<b>Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich<sup>1</sup> + Metformin HCl 1.000 mg zweimal täglich</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Anzahl der Patienten	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Ausgangswert (Mittelwert)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (angepasster Mittelwert)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Differenz gegenüber Placebo (angepasster Mittelwert) (95 %-Konfidenzintervall)	--	-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)
Patienten (n, %), die einen HbA <sub>1c</sub> -Wert < 7 % erreichten	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Patienten (%), die eine Notfallbehandlung erhielten	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>NPG (mg/dl)</b>						
Anzahl der Patienten	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Ausgangswert (Mittelwert)	203	195	191	199	191	196
Änderung gegenüber dem Ausgangswert (angepasster Mittelwert)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Differenz gegenüber Placebo (angepasster Mittelwert) (95 %-Konfidenzintervall)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

<sup>1</sup> Gesamttagesdosis Linagliptin entspricht 5 mg

Die mittlere Reduzierung des HbA<sub>1c</sub>-Werts gegenüber Studienbeginn war im Allgemeinen bei Patienten mit höheren HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswerten ausgeprägter. Die Wirkung auf die Plasmalipidwerte war im Allgemeinen neutral. Unter der Kombinationstherapie mit Linagliptin und Metformin wurde eine ähnliche Gewichtsabnahme beobachtet wie unter Metformin allein oder unter Placebo. Bei Patienten, die nur Linagliptin erhielten, kam es zu keiner Gewichtsveränderung gegenüber dem Ausgangswert. Die Inzidenz einer Hypoglykämie war in allen Behandlungsgruppen ähnlich (Placebo 1,4 %; Linagliptin 5 mg 0 %; Metformin 2,1 % und Linagliptin 2,5 mg plus Metformin zweimal täglich 1,4 %).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin 2,5 mg zweimal täglich *versus* 5 mg einmal täglich in Kombination mit Metformin bei Patienten mit nicht ausreichender Blutzuckerkontrolle unter einer Monotherapie mit Metformin wurde in einer 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten Studie

untersucht. Die Anwendung von Linagliptin 5 mg einmal täglich und 2,5 mg zweimal täglich ergab im Vergleich zu Placebo eine ähnlich (Konfidenzintervall: -0,07; 0,19) signifikante Reduzierung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um -0,80 % (Ausgangswert: 7,98 %) bzw. -0,74 % (Ausgangswert: 7,96 %). Die beobachtete Inzidenz von Hypoglykämien war bei den mit Linagliptin behandelten Patienten ähnlich wie die unter Placebo. Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

#### Linagliptin als Add-on-Therapie zu einer Kombination aus Metformin und Sulfonylharnstoff

Es wurde eine 24-wöchige placebokontrollierte Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von 5 mg Linagliptin im Vergleich zu Placebo mit Patienten durchgeführt, bei denen eine Behandlung mit einer Kombination aus Metformin und einem Sulfonylharnstoff nicht ausreichend war. Linagliptin führte, ausgehend von einem mittleren HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von 8,14 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte (-0,62 % Veränderung im Vergleich zu Placebo). Außerdem erreichten Patienten unter Linagliptin signifikant häufiger den HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von < 7,0 % (31,2 % unter Linagliptin versus 9,2 % unter Placebo). Das Gleiche galt auch für den Nüchtern-Plasmaglucoosespiegel (NPG). Hier reduzierte sich der Wert um -12,7 mg/dl im Vergleich zu Placebo. Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

#### Linagliptin als Add-on-Therapie zu einer Kombination aus Metformin und Empagliflozin

Bei Patienten, die mit Metformin und Empagliflozin (10 mg [n = 247] oder 25 mg [n = 217]) nicht ausreichend behandelt waren, führte die 24-wöchige Behandlung mit Linagliptin 5 mg als Add-on-Therapie zu einer adjustierten mittleren Abnahme des HbA<sub>1c</sub>-Werts gegenüber dem Ausgangswert um -0,53 % (signifikanter Unterschied zu -0,32 % unter Add-on-Placebo [95%-KI: -0,52, -0,13]) bzw. um -0,58 % (signifikanter Unterschied zu -0,47 % unter Add-on-Placebo [95%-KI: -0,66; -0,28]). Im Vergleich zu Placebo erreichte ein statistisch signifikant größerer Anteil der mit Linagliptin 5 mg behandelten Patienten mit einem HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert von  $\geq 7,0$  % einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von < 7 %.

#### Linagliptin in Kombination mit Metformin und Insulin

In einer 24-wöchigen placebokontrollierten Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin (5 mg einmal täglich) bei zusätzlicher Gabe zu Insulin mit oder ohne Metformin untersucht. 83 % der Patienten in dieser Studie wurden mit Metformin in Kombination mit Insulin behandelt. Unter Linagliptin in Kombination mit Metformin plus Insulin wurden in dieser Untergruppe mit einer korrigierten mittleren Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um -0,68 % (KI: -0,78; -0,57) gegenüber Baseline (mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert 8,28 %) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Metformin plus Insulin signifikante Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub>-Werts verzeichnet. In keiner der Gruppen fanden sich beim Körpergewicht nennenswerte Veränderungen gegenüber Baseline.

#### 24-Monats-Studien zu Linagliptin als Add-on-Therapie zu Metformin im Vergleich zu Glimperid

In einer Studie, in der an Patienten mit unzureichender Blutzuckerkontrolle unter Monotherapie mit Metformin die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der zusätzlichen Anwendung von 5 mg Linagliptin oder Glimperid (mittlere Dosis 3 mg) verglichen wurde, betrug die mittlere Abnahme von HbA<sub>1c</sub> -0,16 % bei Linagliptin (mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert 7,69 %) und -0,36 % bei Glimperid (mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert 7,69 %) mit einer durchschnittlichen Therapiedifferenz von 0,20 % (97,5 %-Konfidenzintervall 0,09; 0,299). Die Inzidenz von Hypoglykämien war in der Linagliptin-Gruppe signifikant niedriger (7,5 %) als in der Glimperid-Gruppe (36,1 %). Bei mit Linagliptin behandelten Patienten zeigte sich verglichen mit dem Ausgangswert eine signifikante mittlere Gewichtsabnahme gegenüber einer signifikanten Gewichtszunahme bei mit Glimperid behandelten Patienten (-1,39 kg versus +1,29 kg).

#### Linagliptin als Add-on-Therapie bei älteren (Alter $\geq 70$ Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Linagliptin bei älteren (Alter  $\geq 70$  Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes wurden in einer 24-wöchigen doppelblinden Studie untersucht. Die Patienten erhielten Metformin und/oder Sulfonylharnstoff und/oder Insulin als Hintergrundtherapie. Die Dosis der antidiabetischen Hintergrundtherapie wurde während der ersten 12 Wochen stabil gehalten, danach waren Dosisanpassungen erlaubt. Linagliptin führte, ausgehend von einem HbA<sub>1c</sub>-Ausgangsmittelwert von 7,8 %, zu signifikanten Verbesserungen der HbA<sub>1c</sub>-Werte (-0,64 % Veränderung im Vergleich zu Placebo nach 24 Wochen). Ebenso zeigte Linagliptin im Vergleich zu Placebo signifikante

Verbesserungen des Nüchtern-Plasmaglucoosespiegels (NPG). Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen.

In einer gepoolten Analyse von älteren (Alter  $\geq 70$  Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes (n=183), die sowohl Metformin als auch Basalinsulin als Hintergrundtherapie erhielten, wurden unter Linagliptin in Kombination mit Metformin plus Insulin mit einer korrigierten mittleren Veränderung des HbA<sub>1c</sub>-Werts um -0,81 % (KI: -1,01; -0,61) gegenüber Baseline (mittlerer HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert 8,13 %) im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Metformin plus Insulin signifikante Verbesserungen des HbA<sub>1c</sub>-Werts verzeichnet.

Studie zur kardiovaskulären und renalen Sicherheit von Linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA war eine randomisierte Studie mit 6.979 Patienten mit Typ-2-Diabetes, die aufgrund einer anamnestisch bekannten makrovaskulären oder renalen Erkrankung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hatten und entweder 5 mg Linagliptin (3.494) oder Placebo (3.485) zusätzlich zur Standardtherapie mit regional unterschiedlichen Zielwerten für HbA<sub>1c</sub>, kardiovaskuläre Risikofaktoren und die Nierenerkrankung erhielten. Die Studienpopulation umfasste 1.211 (17,4 %) Patienten in einem Alter von  $\geq 75$  Jahren und 4.348 (62,3 %) Patienten mit Nierenfunktionsstörung. Bei ungefähr 19 % der Population betrug die eGFR  $\geq 45$  bis  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, bei 28 % der Population betrug die eGFR  $\geq 30$  bis  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> und bei 15 % der Population betrug die eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert betrug 8,0 %.

Die Studie war darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit hinsichtlich des primären kardiovaskulären Endpunkts – der Kombination des ersten Auftretens von kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI) oder nicht-tödlichem Schlaganfall (3P-MACE) – zu zeigen. Der kombinierte renale Endpunkt war definiert als Tod aufgrund renaler Ursache, anhaltendes terminales Nierenversagen oder anhaltende Abnahme der eGFR um mindestens 40 %.

Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 2,2 Jahren führte Linagliptin zusätzlich zur Standardtherapie nicht zu einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiovaskuläre oder renale Ereignisse. Patienten mit Typ-2-Diabetes wiesen kein erhöhtes Risiko für den zusätzlichen adjudizierten Endpunkt eines Krankenhausaufenthalts aufgrund von Herzinsuffizienz im Vergleich zu Standardtherapie ohne Linagliptin auf (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Kardiovaskuläre und renale Endpunkte nach Behandlungsgruppe in der Studie CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Hazard Ratio (95%-KI)
	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1.000 PJ*	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1.000 PJ*	
Anzahl Patienten	3.494		3.485		
Primärer kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Sekundärer kombinierter renaler Endpunkt (Tod aufgrund renaler Ursache, terminales Nierenversagen, anhaltende Abnahme der eGFR um 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Gesamt mortalität	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Kardiovaskulär bedingter Tod	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

\* PJ = Patientenjahre

\*\* Test auf Nichtunterlegenheit, um nachzuweisen, dass die Obergrenze des 95%-KIs der Hazard Ratio weniger als 1,3 beträgt

Bei Analysen zur Progression von Albuminurie (Übergang von Normoalbuminurie zu Mikro- oder Makroalbuminurie oder von Mikroalbuminurie zu Makroalbuminurie) betrug die geschätzte Hazard Ratio 0,86 (95%-KI 0,78, 0,95) für Linagliptin vs. Placebo.

#### Studie zur kardiovaskulären Sicherheit von Linagliptin (CAROLINA)

CAROLINA war eine randomisierte Studie mit 6.033 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Frühstadium, die ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko oder bestehende Komplikationen hatten. Diese erhielten entweder 5 mg Linagliptin (3.023) oder 1–4 mg Glimepirid (3.010) zusätzlich zur Standardtherapie (einschließlich Hintergrundtherapie mit Metformin bei 83 % der Patienten) mit regional unterschiedlichen Zielwerten für HbA<sub>1c</sub> und kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die Studienpopulation wies ein mittleres Alter von 64 Jahren auf und umfasste 2.030 (34 %) Patienten in einem Alter von ≥ 70 Jahren. Die Studienpopulation umfasste 2.089 (35 %) Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung und 1.130 (19 %) Patienten mit Nierenfunktionsstörung und einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zu Studienbeginn. Der mittlere HbA<sub>1c</sub>-Ausgangswert betrug 7,15 %.

Die Studie war darauf ausgelegt, die Nichtunterlegenheit hinsichtlich des primären kardiovaskulären Endpunkts – der Kombination des ersten Auftretens von kardiovaskulär bedingtem Tod, nicht-tödlichem Myokardinfarkt (MI) oder nicht-tödlichem Schlaganfall (3P-MACE) – zu zeigen.

Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 6,25 Jahren führte Linagliptin zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Glimепирид nicht zu einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Tabelle 5). Die Ergebnisse waren bei Patienten mit und ohne Metformin-Behandlung gleich.

Tabelle 5 Schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE) und Mortalität nach Behandlungsgruppe in der Studie CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimепирид (1–4 mg)		Hazard Ratio (95%-KI)
	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1.000 PJ*	Anzahl Teilnehmer (%)	Inzidenzrate pro 1.000 PJ*	
Anzahl Patienten	3.023		3.010		
Primärer kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt (kardiovaskulär bedingter Tod, nicht-tödlicher MI, nicht-tödlicher Schlaganfall)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Gesamtmortalität	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Kardiovaskulär bedingter Tod	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Krankenhausaufenthalt aufgrund von Herzinsuffizienz	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

\* PJ = Patientenjahre

\*\* Test auf Nichtunterlegenheit, um nachzuweisen, dass die Obergrenze des 95%-KIs der Hazard Ratio weniger als 1,3 beträgt

Über den gesamten Behandlungszeitraum (mediane Behandlungsdauer 5,9 Jahre) betrug der Anteil an Patienten mit mäßiger oder schwerer Hypoglykämie 6,5 % unter Linagliptin und 30,9 % unter Glimепирид, während eine schwere Hypoglykämie bei 0,3 % der Patienten unter Linagliptin und 2,2 % der Patienten unter Glimепирид auftrat.

### Metformin

In einer prospektiven, randomisierten Studie (UKPDS) wurde der langfristige Nutzen einer intensiven Einstellung der Blutzuckerwerte bei Typ-2-Diabetikern nachgewiesen. Die Analyse der Ergebnisse für übergewichtige Patienten mit Metformin-Behandlung, bei denen eine Diät allein nicht ausreichte, ergab:

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos aller diabetesbedingten Komplikationen in der mit Metformin behandelten Gruppe (29,8 Ereignisse/1.000 Patientenjahre) gegenüber Diät allein (43,3 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),  $p=0,0023$ , sowie gegenüber den mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin allein behandelten Gruppen (40,1 Ereignisse/1.000 Patientenjahre),  $p=0,0034$ ;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos für jede diabetesbedingte Mortalität: Metformin 7,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 12,7 Ereignisse/1.000 Patientenjahre,  $p = 0,017$ ;
- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos der Gesamtmortalität: Metformin 13,5 Ereignisse/1.000 Patientenjahre gegenüber nur Diät 20,6 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, ( $p = 0,011$ ) und gegenüber einer Kombinationstherapie mit Sulfonylharnstoffen und einer Monotherapie mit Insulin behandelten Gruppen 18,9 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ( $p = 0,021$ );

- eine signifikante Senkung des absoluten Risikos eines Myokardinfarkts: Metformin 11 Ereignisse/1.000 Patientenjahre, nur Diät 18 Ereignisse/1.000 Patientenjahre ( $p = 0,01$ ).

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Jentaducto eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Typ-2-Diabetes mellitus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Bioäquivalenzstudien mit gesunden Probanden belegten die Bioäquivalenz der Jentaducto Kombinationstabletten (Linagliptin/Metforminhydrochlorid) mit der gleichzeitigen Einnahme von Linagliptin und Metforminhydrochlorid als Einzeltabletten.

Die Gabe von Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg zusammen mit einer Mahlzeit führte zu keiner Veränderung der Gesamtexposition gegenüber Linagliptin. Unter Metformin gab es keine Veränderung der AUC. Jedoch sank die mittlere Peak-Serumkonzentration von Metformin um 18 % bei einer Gabe mit den Mahlzeiten. Die Peak-Serumkonzentration von Metformin wurde erst mit einer Verzögerung von 2 Stunden erreicht, wenn der Proband zuvor gegessen hatte. Diese Veränderungen sind vermutlich klinisch nicht relevant.

Nachfolgend werden die pharmakokinetischen Eigenschaften der einzelnen Wirkstoffe von Jentaducto beschrieben.

### Linagliptin

Die Pharmakokinetik von Linagliptin wurde im Rahmen von Untersuchungen mit gesunden Probanden sowie Patienten mit Typ-2-Diabetes umfassend charakterisiert. Nach oraler Gabe einer Dosis von 5 mg an gesunde Probanden oder Patienten wurde Linagliptin rasch resorbiert mit Plasmaspitzenkonzentrationen (mediane  $t_{max}$ ) 1,5 Stunden nach Einnahme.

Die Abnahme der Linagliptin-Plasmakonzentrationen erfolgt dreiphasig mit einer langen terminalen Halbwertszeit (die terminale Halbwertszeit von Linagliptin beträgt mehr als 100 Stunden). Dies hängt hauptsächlich mit der starken, sättigungsfähigen Bindung von Linagliptin an DPP-4 zusammen und trägt nicht zur Akkumulation des Wirkstoffs bei. Wie durch die Einnahme mehrfacher Dosen von 5 mg Linagliptin festgestellt wurde, beträgt die effektive Halbwertszeit für die Akkumulation von Linagliptin etwa 12 Stunden. Bei einmal täglicher Einnahme von 5 mg Linagliptin werden die Steady-State-Plasmakonzentrationen nach der dritten Einnahme erreicht. Im Vergleich zur ersten Dosis stieg die Plasma-AUC von Linagliptin nach Dosen von 5 mg im *Steady State* um etwa 33 % an. Die intra- und interindividuellen Variationskoeffizienten der AUC von Linagliptin waren gering (12,6 % bzw. 28,5 %). Aufgrund der konzentrationsabhängigen Bindung von Linagliptin an DPP-4 ist die Pharmakokinetik von Linagliptin auf Basis der Gesamtexposition nicht linear. Tatsächlich steigt die Gesamt-Plasma-AUC von Linagliptin weniger als dosisproportional an, während die AUC von ungebundenem Linagliptin annähernd dosisproportional ansteigt. Die Pharmakokinetik von Linagliptin war bei gesunden Probanden im Allgemeinen ähnlich wie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes.

### *Resorption*

Die absolute Bioverfügbarkeit von Linagliptin beträgt etwa 30 %. Die gleichzeitige Einnahme von Linagliptin mit einer fettreichen Mahlzeit verlängerte die Zeit bis zum Erreichen der  $C_{max}$  um 2 Stunden und senkte  $C_{max}$  um 15 %. Ein Einfluss auf  $AUC_{0-72h}$  wurde jedoch nicht beobachtet. Klinisch relevante Auswirkungen werden durch die Änderung von  $C_{max}$  bzw.  $t_{max}$  nicht erwartet. Daher kann die Anwendung von Linagliptin zu oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.

### *Verteilung*

Nach einer an gesunde Probanden intravenös verabreichten Einzeldosis von 5 mg Linagliptin betrug das durchschnittliche apparente Verteilungsvolumen im *Steady State* aufgrund der Gewebebindung etwa 1.110 Liter. Dies deutet auf eine ausgedehnte Verteilung von Linagliptin im Gewebe hin. Die Plasmaproteinbindung von Linagliptin ist konzentrationsabhängig, mit einer Senkung von etwa 99 % bei 1 nmol/l auf 75-89 % bei  $\geq 30$  nmol/l, was die Sättigung der Bindung an DPP-4 mit zunehmender Konzentration von Linagliptin widerspiegelt. In hohen Konzentrationen, bei denen DPP-4 vollständig gesättigt ist, war Linagliptin zu 70-80 % an andere Proteine als DPP-4 gebunden, demnach lagen 20-30 % ungebunden im Plasma vor.

### *Biotransformation*

Nach oraler Anwendung von 10 mg [ $^{14}$ C] - Linagliptin wurden etwa 5 % der Radioaktivität im Urin ausgeschieden. Der Metabolismus spielt bei der Elimination von Linagliptin eine untergeordnete Rolle. Es wurde ein Hauptmetabolit bei einer relativen Exposition von 13,3 % Linagliptin im *Steady State* identifiziert, der als pharmakologisch unwirksam gilt und somit nicht zur Plasma-DPP-4 hemmenden Wirkung von Linagliptin beiträgt.

### *Elimination*

Nach oraler Gabe von [ $^{14}$ C]-Linagliptin an gesunde Probanden wurden innerhalb von 4 Tagen nach Einnahme etwa 85 % der verabreichten Radioaktivität im Stuhl (80 %) oder Urin (5 %) ausgeschieden. Die renale Clearance im *Steady-State* betrug ungefähr 70 ml/min.

### *Nierenfunktionsstörung*

Unter *Steady-State*-Bedingungen war die Linagliptin-Exposition bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung vergleichbar mit der bei gesunden Probanden. Bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde ein moderater Anstieg der Exposition von etwa dem 1,7-Fachen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Die Exposition bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit schwerer Nierenfunktionsstörung war im Vergleich zu Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus mit normaler Nierenfunktion etwa um das 1,4-Fache höher. *Steady-State*-Vorhersagen zur AUC von Linagliptin bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz deuteten auf eine vergleichbare Exposition mit der von Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung hin. Außerdem ist bei Linagliptin nicht von einer therapeutisch signifikanten Ausscheidung durch Hämodialyse oder Peritonealdialyse auszugehen. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisanpassung von Linagliptin nicht erforderlich. Daher kann Linagliptin weiterhin als Einzelwirkstoff bei einer gleichbleibenden Gesamttagesdosis von 5 mg in Form von Tabletten angewendet werden, wenn die Therapie mit Jentaducto aufgrund von Nierenfunktionsstörungen eingestellt werden muss.

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (gemäß der Child-Pugh-Klassifikation) waren die mittlere AUC und  $C_{\max}$  von Linagliptin nach Mehrfachgabe von 5 mg Linagliptin ähnlich wie bei vergleichbaren gesunden Probanden.

### *Body-Mass-Index (BMI)*

Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase-I- und Phase-II-Daten ergab, dass der Body-Mass-Index keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte. Die klinischen Studien vor der Marktzulassung wurden bis zu einem BMI von 40 kg/m<sup>2</sup> durchgeführt.

### *Geschlecht*

Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase-I- und Phase-II-Daten ergab, dass das Geschlecht keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte.

### *Ältere Patienten*

Die populationspharmakokinetische Auswertung von Phase-I- und Phase-II-Daten ergab, dass das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Linagliptin hatte. Die Plasmakonzentration von Linagliptin war bei älteren Patienten (65 bis 80 Jahre, mit einem Höchstalter von 78 Jahren) vergleichbar mit der jüngerer Patienten. Linagliptin-Talspiegel wurden auch bei älteren (Alter  $\geq 70$  Jahre) Patienten mit Typ-2-Diabetes in einer 24-wöchigen doppelblinden Phase-III-Studie

gemessen. Die Linagliptin-Konzentrationen in dieser Studie lagen in einem vergleichbaren Bereich, wie er zuvor auch bei jüngeren Patienten mit Typ-2-Diabetes beobachtet wurde.

#### *Kinder und Jugendliche*

In einer pädiatrischen Studie der Phase 2 wurden die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik von 1 mg und 5 mg Linagliptin bei Kindern und Jugendlichen im Alter von  $\geq 10$  bis  $< 18$  Jahren mit Typ-2-Diabetes-mellitus untersucht. Das beobachtete pharmakokinetische und pharmakodynamische Ansprechen entsprach dem bei erwachsenen Patienten. Linagliptin 5 mg war Linagliptin 1 mg in Bezug auf die minimale DPP-4-Inhibition (72 % vs. 32 %,  $p = 0,0050$ ) überlegen und zeigte eine numerisch größere Reduktion des HbA<sub>1c</sub>-Wertes gegenüber dem Ausgangswert (-0,63 % vs. -0,48 %, n. s., adjustiertes Mittel). Angesichts des begrenzten Datensets sollten diese Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden.

#### *Ethnische Zugehörigkeit*

Die zusammengefasste Analyse der vorliegenden pharmakokinetischen Daten von Patienten kaukasischer, hispanischer, afrikanischer und asiatischer Abstammung ergab, dass die ethnische Zugehörigkeit keine offensichtliche Auswirkung auf die Plasmakonzentrationen von Linagliptin hatte. Zudem wurde festgestellt, dass die pharmakokinetischen Eigenschaften von Linagliptin vergleichbar mit den Daten aus eigens zu diesem Zweck durchgeführten Phase-I-Studien mit japanischen, chinesischen und kaukasischen gesunden Probanden sowie afroamerikanischen Patienten mit Typ-2-Diabetes waren.

#### Metformin

##### *Resorption*

Nach einer oralen Dosis Metformin wird die  $t_{\max}$  nach 2,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit einer 500-mg- bzw. 850-mg-Tablette Metforminhydrochlorid beträgt bei gesunden Probanden ca. 50-60 %. Nach einer oralen Dosis beträgt der nicht resorbierte und über den Stuhl ausgeschiedene Anteil 20-30 %.

Nach oraler Anwendung ist die Resorption von Metforminhydrochlorid unvollständig und zeigt Sättigungscharakter. Es wird vermutet, dass die Pharmakokinetik der Resorption von Metforminhydrochlorid nicht linear ist.

Bei der empfohlenen Einnahme und den gebräuchlichen Dosierungsintervallen von Metforminhydrochlorid werden die *Steady-State*-Plasmakonzentrationen innerhalb von 24-48 Stunden erreicht und betragen im Allgemeinen weniger als 1  $\mu\text{g/ml}$ . In kontrollierten klinischen Studien überstiegen die maximalen Plasmakonzentrationen ( $C_{\max}$ ) von Metforminhydrochlorid selbst bei maximaler Dosierung nicht 5  $\mu\text{g/ml}$ .

Durch Nahrung wird die Resorption von Metforminhydrochlorid verringert und leicht verzögert. Nach Gabe einer Dosis von 850 mg zeigte sich eine um 40 % geringere Peak-Plasmakonzentration, eine Senkung der AUC um 25 % und eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen der Peak-Plasmakonzentration um 35 Minuten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

##### *Verteilung*

Die Plasmaproteinbindung ist vernachlässigbar. Metforminhydrochlorid geht in die Erythrozyten über. Die Peak-Konzentration im Blut ist geringer als im Plasma und stellt sich ungefähr zur selben Zeit ein. Die Erythrozyten stellen wahrscheinlich ein sekundäres Verteilungskompartiment dar. Das mittlere Verteilungsvolumen ( $V_d$ ) lag zwischen 63 und 276 l.

##### *Biotransformation*

Metforminhydrochlorid wird unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Beim Menschen wurden bisher keine Metaboliten identifiziert.

### *Elimination*

Die renale Ausscheidung für Metforminhydrochlorid beträgt > 400 ml/min. Dies weist darauf hin, dass Metforminhydrochlorid durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion ausgeschieden wird. Nach einer oralen Dosis beträgt die apparente terminale Eliminationshalbwertszeit ungefähr 6,5 Stunden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion sinkt die renale Ausscheidung proportional zur Kreatinin-Clearance, sodass die Eliminationshalbwertszeit verlängert wird und die Konzentration von Metforminhydrochlorid im Plasma steigt.

### *Kinder und Jugendliche*

Studie mit Einzeldosen: Nach einzelnen Gaben von 500 mg Metforminhydrochlorid wiesen Kinder und Jugendliche ein pharmakokinetisches Profil auf, das mit dem von gesunden Erwachsenen vergleichbar ist.

Studie mit Mehrfachdosen: Die Daten beschränken sich auf eine Studie. Nach wiederholter Gabe von 500 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen sanken bei pädiatrischen Patienten die Peak-Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) und die systemische Exposition ( $AUC_{0-t}$ ) um etwa 33 % bzw. 40 % verglichen mit erwachsenen Patienten mit Diabetes, die wiederholte Dosen von 500 mg zweimal täglich über einen Zeitraum von 14 Tagen erhielten. Da die Dosis je nach Einstellung des Blutzuckerspiegels individuell titriert wird, hat dieses Ergebnis eine eingeschränkte klinische Relevanz.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Linagliptin plus Metformin

In 13-wöchigen Studien zur allgemeinen Toxizität mit Ratten wurden Linagliptin und Metformin gleichzeitig angewendet. Die einzige Wechselwirkung, die zwischen Linagliptin und Metformin beobachtet wurde, war eine reduzierte Gewichtszunahme. Die Kombination von Linagliptin und Metformin verursachte keine zusätzliche toxische Wirkung bei einer AUC-Exposition, die bis zu dem 2-Fachen bzw. 23-Fachen der Humanexposition entsprach.

In Studien zur embryofetalen Entwicklung mit trächtigen Ratten erwies sich die gleichzeitige Gabe von Linagliptin und Metformin bei einer AUC-Exposition, die dem 4-Fachen bzw. 30-Fachen der Humanexposition entsprach, nicht als teratogen.

### Linagliptin

Leber, Nieren und Gastrointestinaltrakt sind die Hauptzielorgane in Bezug auf Toxizität bei Mäusen und Ratten bei wiederholten Linagliptin-Dosen von mehr als der 300-fachen humantherapeutischen Exposition.

Bei Ratten wurden bei mehr als der 1.500-fachen humantherapeutischen Exposition Wirkungen auf die Fortpflanzungsorgane, die Schilddrüse und die lymphatischen Organe beobachtet. Bei Hunden wurden bei mittleren Dosen starke pseudoallergische Reaktionen festgestellt, die sekundär kardiovaskuläre Veränderungen hervorriefen; diese wurden als hundespezifisch eingestuft. Zu den Zielorganen in Bezug auf Toxizität bei Cynomolgus-Affen gehörten bei mehr als der 450-fachen humantherapeutischen Exposition Leber, Nieren, Magen, Fortpflanzungsorgane, Thymus, Milz und Lymphknoten. Bei mehr als der 100-fachen Humanexposition wurde bei diesen Affen als der wesentliche Befund eine Magenreizung festgestellt.

Linagliptin und sein Hauptmetabolit zeigten kein genotoxisches Potenzial.

2-jährige orale Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen erbrachten keinen Hinweis auf Karzinogenität bei Ratten bzw. männlichen Mäusen. Ein nur bei weiblichen Mäusen signifikant höheres Vorkommen maligner Lymphome bei der höchsten Dosierung (> 200-Fache der Humanexposition) wird für Menschen als nicht relevant eingestuft (Erläuterung: nicht behandlungsbedingt, sondern aufgrund sehr variabler Hintergrundinzidenz). Auf Grundlage dieser Studien gibt es keine Bedenken hinsichtlich Karzinogenität beim Menschen.

Der NOAEL für Fertilität, frühe Embryonalentwicklung und Teratogenität bei Ratten wurde auf das > 900-Fache der humantherapeutischen Exposition festgelegt. Der NOAEL bei Ratten für maternale und embryofetale Toxizität sowie die der Nachkommen betrug das 49-Fache der humantherapeutischen

Exposition. Bei Kaninchen wurden bei > 1.000-facher humantherapeutischen Exposition keine teratogenen Wirkungen beobachtet. Für die embryofetale Toxizität bei Kaninchen wurde ein NOAEL entsprechend der 78-fachen humantherapeutischen Exposition abgeleitet, und für die maternale Toxizität betrug der NOAEL das 2,1-Fache der humantherapeutischen Exposition. Daher gilt es als unwahrscheinlich, dass Linagliptin bei therapeutischen Expositionen beim Menschen Auswirkungen auf die Fortpflanzung hat.

#### Metformin

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Arginin  
Copovidon  
Magnesiumstearat  
Maisstärke  
hochdisperses Siliciumdioxid

#### Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

##### Tablettenüberzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172)  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Propylenglycol

#### Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

##### Tablettenüberzug

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172)  
Propylenglycol

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### Blisterpackung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## Flasche

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

- Perforierte Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen bestehend aus einer Deckfolie aus Aluminium und einer Formfolie aus PVC/Polychlorotrifluoroethylen/PVC. Packungsgrößen zu 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 und 120 x 1 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 120 (2 Packungen zu 60 x 1), 180 (2 Packungen zu 90 x 1), 180 (3 Packungen zu 60 x 1) und 200 (2 Packungen zu 100 x 1) Filmtabletten.
- Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Schraubdeckel aus Kunststoff und einer Verschlussfolie (Aluminium-Polyester-Verbundfolie) und einem Siliciumdioxid-Gel als Trockenmittel. Packungsgrößen mit 14, 60 und 180 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

### Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten

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

#### Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten

EU/1/12/780/015 (10 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/016 (14 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/017 (28 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/018 (30 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/019 (56 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/020 (60 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/021 (84 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/022 (90 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/023 (98 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/024 (100 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/025 (120 x 1 Filmtabletten)

EU/1/12/780/026 (14 Filmtabletten, Flasche)

EU/1/12/780/027 (60 Filmtabletten, Flasche)

EU/1/12/780/028 (180 Filmtabletten, Flasche)

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) Filmtabletten)

EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) Filmtabletten)

EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) Filmtabletten)

EU/1/12/780/036 (180 (3 x 60 x 1) Filmtabletten)

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Juli 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. März 2017

#### **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania - Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Griechenland

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten  
Linagliptin/Metforminhydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

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

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg Tabletten  
Linagliptin/Metformin HCl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

verw.bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### BÜNDELPACKUNGEN – UMKARTONS FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG OHNE BLUE BOX – 2,5 MG/850 MG FILMTABLETTEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten  
Linagliptin/Metforminhydrochlorid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 x 1 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
90 x 1 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
100 x 1 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ÄUSSERES BÜNDELETIKETT DER BÜNDELPACKUNGEN – MIT TRANSPARENTER FOLIE GEBÜNDELT - MIT BLUE BOX – 2,5 MG/850 MG FILMTABLETTEN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten  
Linagliptin/Metforminhydrochlorid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 60 x 1 Filmtabletten.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 90 x 1 Filmtabletten.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 100 x 1 Filmtabletten.  
Bündelpackung bestehend aus 3 Packungen, jede mit 60 x 1 Filmtabletten.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Linagliptin/Metforminhydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

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

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC:

SN:

NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNGEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg Tabletten  
Linagliptin/Metformin HCl

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. VERFALLDATUM**

verw.bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. WEITERE ANGABEN**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### BÜNDELPACKUNGEN – UMKARTONS FÜR DIE ZWISCHENPACKUNG OHNE BLUE BOX – 2,5 MG/1.000 MG FILMTABLETTEN

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Linagliptin/Metforminhydrochlorid

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

60 x 1 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
90 x 1 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.  
100 x 1 Filmtabletten. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg

## **ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

### **ÄUSSERES BÜNDELETIKETT DER BÜNDELPACKUNGEN – MIT TRANSPARENTER FOLIE GEBÜNDELT - MIT BLUE BOX – 2,5 MG/1.000 MG FILMTABLETTEN**

#### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Linagliptin/Metforminhydrochlorid

#### **2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

#### **3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

#### **4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 60 x 1 Filmtabletten.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 90 x 1 Filmtabletten.  
Bündelpackung bestehend aus 2 Packungen, jede mit 100 x 1 Filmtabletten.  
Bündelpackung bestehend aus 3 Packungen, jede mit 60 x 1 Filmtabletten.

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

#### **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jentaduetto 2,5 mg/1.000 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND DEM BEHÄLTNIS**

**UMKARTON UND ETIKETT –HDPE-FLASCHE (17 UND 18 TREFFEN NUR AUF DEN UMKARTON ZU)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten  
Linagliptin/Metforminhydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
180 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/780/012 14 Filmtabletten  
EU/1/12/780/013 60 Filmtabletten  
EU/1/12/780/014 180 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND DEM BEHÄLTNIS**

**UMKARTON UND ETIKETT - HDPE-FLASCHE (17 UND 18 TREFFEN NUR AUF DEN UMKARTON ZU)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten  
Linagliptin/Metforminhydrochlorid

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

14 Filmtabletten  
60 Filmtabletten  
180 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Str. 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/12/780/026 14 Filmtabletten  
EU/1/12/780/027 60 Filmtabletten  
EU/1/12/780/028 180 Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Jentaduo  
2,5 mg/1.000 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten Linagliptin/Metforminhydrochlorid

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht:**

1. Was ist Jentaducto und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jentaducto beachten?
3. Wie ist Jentaducto einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Jentaducto aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Jentaducto und wofür wird es angewendet?**

Der Name Ihres Arzneimittels lautet Jentaducto. Es enthält zwei verschiedene Wirkstoffe, Linagliptin und Metformin.

- Linagliptin gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten DPP-4-Hemmer (Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren).
- Metformin gehört zur Arzneimittelgruppe der sogenannten Biguanide.

#### **Wie wirkt Jentaducto?**

Die beiden Wirkstoffe kontrollieren gemeinsam den Blutzuckerspiegel bei erwachsenen Patienten mit einer Form von Diabetes, die als Typ-2-Diabetes mellitus bezeichnet wird. Zusammen mit Diät und Bewegung trägt dieses Arzneimittel zur Verbesserung der Werte und Wirkungen von Insulin nach einer Mahlzeit bei und senkt den Zuckeranteil, der von Ihrem Körper produziert wird.

Dieses Arzneimittel kann allein oder zusammen mit bestimmten anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes, wie Sulfonylharnstoffen, Empagliflozin oder Insulin, eingenommen werden.

#### **Was ist Typ-2-Diabetes?**

Typ-2-Diabetes ist eine Erkrankung, bei der der Körper nicht ausreichend Insulin produziert und das im Körper produzierte Insulin nicht so wirkt, wie es sollte. Es kann auch sein, dass der Körper zu viel Zucker produziert. Wenn dies passiert, bildet sich Zucker (Glucose) im Blut. Dies kann zu schwerwiegenden medizinischen Problemen wie Herzerkrankungen, Nierenerkrankungen, Erblindung oder Amputationen führen.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Jentaduetto beachten?

### **Jentaduetto darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Linagliptin oder Metformin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion haben.
- wenn Sie unkontrollierten Diabetes haben, mit zum Beispiel schwerer Hyperglykämie (sehr hohem Blutzucker), Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, schneller Gewichtsabnahme, Laktatazidose (siehe „Risiko einer Laktatazidose“ weiter unten) oder Ketoazidose. Die Ketoazidose ist ein Zustand, bei dem sich als „Ketonkörper“ bezeichnete Substanzen im Blut anhäufen, die zu einem diabetischen Präkoma führen können. Zu den Symptomen gehören Magenschmerzen, schnelle und tiefe Atmung, Schläfrigkeit oder die Entwicklung eines ungewöhnlichen fruchtigen Geruchs des Atems.
- wenn Sie jemals ein diabetisches Präkoma hatten.
- wenn Sie eine schwere Infektion wie beispielsweise eine Infektion Ihrer Lunge oder der Bronchien oder Ihrer Nieren haben. Schwere Infektionen können zu Nierenproblemen führen, die Sie dem Risiko einer Laktatazidose aussetzen können (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Ihr Körper viel Flüssigkeit verloren hat (Dehydrierung), z. B. aufgrund eines lang andauernden oder schweren Durchfalls oder weil Sie mehrmals nacheinander erbrochen haben. Flüssigkeitsmangel kann zu Nierenproblemen führen, die Sie dem Risiko einer Laktatazidose aussetzen können (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Sie wegen einer akuten Herzschwäche behandelt werden oder kürzlich einen Herzinfarkt erlitten haben, schwere Kreislaufprobleme (wie Schock) oder Atemschwierigkeiten haben. Dies kann zu einem Sauerstoffmangel im Gewebe führen, was Sie dem Risiko einer Laktatazidose aussetzen kann (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- wenn Sie an Lebererkrankungen leiden;
- wenn Sie viel Alkohol konsumieren (entweder jeden Tag oder nur von Zeit zu Zeit) (siehe Abschnitt „Einnahme von Jentaduetto zusammen mit Alkohol“).

Nehmen Sie Jentaduetto nicht ein, wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft. Wenn Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Jentaduetto einnehmen,

- wenn Sie Typ-1-Diabetes haben (der Körper kein Insulin produziert). Jentaduetto darf nicht zur Behandlung dieser Erkrankung angewendet werden.
- wenn Sie Insulin oder ein Antidiabetikum einnehmen, das zu den „Sulfonylharnstoffen“ zählt. Bei gleichzeitiger Einnahme von einem der beiden mit Jentaduetto wird Ihr Arzt gegebenenfalls die Dosis des Insulins oder Sulfonylharnstoffs herabsetzen, um zu niedrige Blutzuckerwerte (Hypoglykämie) zu vermeiden.
- wenn Sie an einer Erkrankung der Bauchspeicheldrüse leiden oder gelitten haben.

Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Symptome einer akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) wie z. B. andauernde, starke Bauchschmerzen haben.

Wenn Sie eine Blasenbildung der Haut bemerken, haben Sie möglicherweise ein sogenanntes bullöses Pemphigoid. In diesem Fall wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, die Einnahme von Jentaduetto abubrechen.

Wenn Sie nicht sicher sind, ob einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt, Ihrem Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Jentaduetto einnehmen.

Diabetes-bedingte Hautprobleme sind eine häufige Komplikation bei Diabetes. Folgen Sie daher bei der Haut- und Fußpflege unbedingt den Empfehlungen Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals.

### **Risiko einer Laktatazidose.**

Aufgrund des Bestandteils Metformin kann Jentaducto vor allem dann, wenn Ihre Nieren nicht richtig funktionieren, eine sehr seltene, aber sehr schwerwiegende Komplikation verursachen, die als Laktatazidose bezeichnet wird. Das Risiko, eine Laktatazidose zu entwickeln, wird auch durch schlecht eingestellten Diabetes, schwere Infektionen, längeres Fasten oder Alkoholkonsum, Dehydrierung (weitere Informationen siehe unten), Leberprobleme und Erkrankungen erhöht, bei denen ein Teil des Körpers nicht mit genügend Sauerstoff versorgt wird (zum Beispiel bei akuten schweren Herzerkrankungen).

Falls einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt hinsichtlich weiterer Anweisungen.

**Unterbrechen Sie die Einnahme von Jentaducto für eine kurze Zeit, wenn Sie einen Zustand haben, der mit einer Dehydrierung (erheblicher Verlust an Körperflüssigkeit) verbunden sein kann,** wie beispielsweise schweres Erbrechen, Durchfall, Fieber, Hitzebelastung oder geringere Flüssigkeitsaufnahme als normalerweise. Sprechen Sie hinsichtlich weiterer Anweisungen mit Ihrem Arzt.

**Beenden Sie die Einnahme von Jentaducto und wenden Sie sich unverzüglich an einen Arzt oder an das nächstgelegene Krankenhaus, wenn Sie Symptome einer Laktatazidose bemerken,** da dieser Zustand zum Koma führen kann.

Symptome einer Laktatazidose sind:

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Muskelkrämpfe
- allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit
- Schwierigkeiten beim Atmen
- verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen

Eine Laktatazidose ist ein medizinischer Notfall und muss in einem Krankenhaus behandelt werden.

Falls bei Ihnen eine größere Operation geplant ist, müssen Sie die Einnahme von Jentaducto während des Eingriffs und für einige Zeit danach unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Jentaducto beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Während der Behandlung mit Jentaducto wird Ihr Arzt mindestens einmal jährlich, oder falls Sie älter sind und/oder sich Ihre Nierenfunktion verschlechtert auch häufiger, Ihre Nierenfunktion kontrollieren.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

### **Einnahme von Jentaducto zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Falls Ihnen ein jodhaltiges Kontrastmittel in Ihr Blut gespritzt werden muss, zum Beispiel in Zusammenhang mit einer Röntgenaufnahme oder einer Computertomografie, müssen Sie die Einnahme von Jentaducto vor bzw. zum Zeitpunkt der Injektion unterbrechen. Ihr Arzt wird entscheiden, wann Sie Ihre Behandlung mit Jentaducto beenden müssen und wann die Behandlung wieder begonnen werden kann.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Möglicherweise müssen Ihr Blutzucker und Ihre Nierenfunktion häufiger kontrolliert werden oder Ihr Arzt muss eventuell die Dosierung von Jentaducto anpassen. Es ist besonders wichtig, folgende Arzneimittel zu erwähnen:

- Arzneimittel, die die Harnbildung steigern (Diuretika)

- Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen (NSARs und COX-2-Hemmer wie beispielsweise Ibuprofen und Celecoxib)
- bestimmte Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten)
- Arzneimittel, die die Menge an Metformin in Ihrem Blut verändern können, insbesondere wenn Ihre Nierenfunktion vermindert ist (z. B. Verapamil, Rifampicin, Cimetidin, Dolutegravir, Ranolazin, Trimethoprim, Vandetanib, Isavuconazol, Crizotinib, Olaparib).
- Carbamazepin, Phenobarbital oder Phenytoin. Diese können angewendet werden, um Anfälle (Krämpfe) oder chronische Schmerzen zu kontrollieren.
- Rifampicin. Dies ist ein Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen, wie z. B. Tuberkulose.
- Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer Entzündung einhergehen, wie Asthma und Arthritis (Kortikosteroide).
- Bronchodilatoren ( $\beta$ -Sympathomimetika) zur Behandlung von Asthma bronchiale.
- alkoholhaltige Arzneimittel.

### **Einnahme von Jentaduetto zusammen mit Alkohol**

Meiden Sie während der Einnahme von Jentaduetto übermäßigen Alkoholkonsum, da dieser das Risiko einer Laktatazidose erhöhen kann (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Nehmen Sie Jentaduetto nicht ein, wenn Sie schwanger sind. Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel eine schädigende Wirkung auf das Ungeborene hat.

Metformin geht in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Es ist nicht bekannt, ob Linagliptin in die Muttermilch übergeht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie stillen wollen, während Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Jentaduetto hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Wird Jentaduetto jedoch in Kombination mit bestimmten Arzneimitteln, den sogenannten Sulfonylharnstoffen, oder mit Insulin eingenommen, kann dies zu einem zu niedrigen Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie) führen, der einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit, das Bedienen von Maschinen oder das Arbeiten ohne sicheren Halt haben kann.

## **3. Wie ist Jentaduetto einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wie viel sollten Sie einnehmen?**

Die für Sie vorgesehene Dosis von Jentaduetto kann unterschiedlich sein und hängt von Ihrer Erkrankung und der Metformin-Dosis und/oder den Einzeltabletten von Linagliptin und Metformin, die Sie zur Zeit einnehmen, ab. Ihr Arzt wird mit Ihnen über die für Sie richtige Dosis sprechen.

### **Wie ist dieses Arzneimittel einzunehmen?**

- Eine Tablette in der Dosis, die der Arzt verschrieben hat, zweimal täglich über den Mund einnehmen;
- mit den Mahlzeiten einnehmen, um Magenbeschwerden zu vermeiden.

Sie sollten die maximal empfohlene tägliche Dosis von 5 mg Linagliptin und 2.000 mg Metforminhydrochlorid nicht überschreiten.

Nehmen Sie Jentaducto so lange ein, wie es Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat. Damit können Sie Ihren Blutzuckerspiegel dauerhaft einstellen. Ihr Arzt kann Ihnen dieses Arzneimittel zusammen mit einem anderen oralen Antidiabetikum oder Insulin verschreiben. Bitte denken Sie daran, alle Arzneimittel wie von Ihrem Arzt verschrieben einzunehmen, um die bestmöglichen Ergebnisse für Ihre Gesundheit zu erzielen.

Führen Sie Ihre Diät während der Behandlung mit Jentaducto fort und stellen Sie sicher, dass die Kohlenhydrataufnahme gleichmäßig über den Tag verteilt ist. Wenn Sie übergewichtig sind, führen Sie Ihre kalorienarme Diät wie vorgeschrieben fort. Es gilt als unwahrscheinlich, dass dieses Arzneimittel allein zu niedrigen Blutzuckerwerten (Hypoglykämie) verursacht. Wenn Sie Jentaducto zusammen mit einem Sulfonylharnstoff oder mit Insulin einnehmen, können niedrige Blutzuckerwerte auftreten und Ihr Arzt kann die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder des Insulins senken.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Jentaducto eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie mehr Jentaducto-Tabletten eingenommen haben, als Sie sollten, kann es zu einer Laktatazidose kommen. Die Symptome einer Laktatazidose sind unspezifisch, wie z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen mit Muskelkrämpfen, allgemeines Unwohlsein mit starker Müdigkeit und Schwierigkeiten beim Atmen. Weitere Symptome sind eine verringerte Körpertemperatur und Herzklopfen. **Falls diese Beschwerden bei Ihnen auftreten, ist möglicherweise eine sofortige Behandlung im Krankenhaus erforderlich, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann. Beenden Sie sofort die Einnahme dieses Arzneimittels und suchen Sie umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus auf (siehe Abschnitt 2). Bringen Sie die Arzneimittelpackung mit.**

#### **Wenn Sie die Einnahme von Jentaducto vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese ein, sobald Sie sich daran erinnern. Wenn es jedoch schon fast Zeit für die Einnahme der nächsten Dosis ist, lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Nehmen Sie niemals zwei Dosen auf einmal ein (morgens oder abends).

#### **Wenn Sie die Einnahme von Jentaducto abbrechen**

Nehmen Sie Jentaducto so lange ein, bis Ihr Arzt Sie dazu auffordert, die Einnahme einzustellen. Dies hilft, Ihren Blutzuckerspiegel einzustellen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

#### **Bei manchen Beschwerden ist eine sofortige medizinische Versorgung erforderlich**

Stellen Sie die Einnahme von Jentaducto ein und suchen Sie umgehend einen Arzt auf, wenn bei Ihnen die folgenden Symptome eines zu niedrigen Blutzuckerspiegels (Hypoglykämie) auftreten: Zittern, Schweißausbrüche, Angstzustände, verschwommenes Sehen, Kribbeln um die Lippen, Blässe, Stimmungsschwankungen oder Verwirrung. Zu niedriger Blutzucker (Häufigkeit sehr häufig [kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen]) ist eine bekannte Nebenwirkung für die Kombination von Jentaducto plus Sulfonylharnstoff und für die Kombination von Jentaducto plus Insulin.

Jentaducto kann eine sehr seltene (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen), aber sehr schwerwiegende Nebenwirkung, die sogenannte Laktatazidose, hervorrufen (siehe Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Falls diese bei Ihnen auftritt, müssen Sie **die Einnahme**

**von Jentadueto beenden und umgehend einen Arzt oder das nächstgelegene Krankenhaus aufsuchen**, da eine Laktatazidose zum Koma führen kann.

Bei einigen Patienten ist eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse aufgetreten (Pankreatitis; Häufigkeit selten, kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen).

BEENDEN Sie die Einnahme von Jentadueto und setzen Sie sich umgehend mit einem Arzt in Verbindung, wenn bei Ihnen eine der folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen auftritt:

- Starke und anhaltende Schmerzen im Bauch (Magengegend), die bis in den Rücken ausstrahlen können, sowie Übelkeit und Erbrechen, da dies Anzeichen einer entzündeten Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein können.

#### **Andere Nebenwirkungen von Jentadueto beinhalten:**

Bei einigen Patienten traten allergische Reaktionen auf (Häufigkeit selten), die schwerwiegend sein können; einschließlich pfeifende Atmung (Giemen) und Kurzatmigkeit (bronchiale Hyperreaktivität; Häufigkeit gelegentlich [kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen]). Bei einigen Patienten traten Hautausschlag (Häufigkeit gelegentlich), Nesselsucht (Urtikaria; Häufigkeit selten) und Schwellung von Gesicht, Lippen, Zunge und Hals auf, was Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken verursachen kann (Angioödem; Häufigkeit selten). Wenn bei Ihnen eines der erwähnten Krankheitszeichen auftritt, stellen Sie die Einnahme von Jentadueto ein und rufen Sie umgehend einen Arzt. Ihr Arzt kann Ihnen ein Arzneimittel zur Behandlung Ihrer allergischen Reaktion und ein anderes Arzneimittel zur Behandlung Ihres Diabetes verschreiben.

Bei einigen Patienten traten während der Einnahme von Jentadueto die folgenden Nebenwirkungen auf:

- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Durchfall, erhöhte Lipase-Werte im Blut, Übelkeit
- Gelegentlich: Entzündung in Nase oder Hals (Nasopharyngitis), Husten, Appetitverlust (verminderter Appetit), Erbrechen, erhöhte Amylase-Werte im Blut, Juckreiz (Pruritus)
- Selten: Blasenbildung der Haut (bullöses Pemphigoid)

Bei einigen Patienten traten unter der Einnahme von Jentadueto und Insulin folgende Nebenwirkungen auf:

- Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen, Verstopfung

#### **Nebenwirkungen, wenn Metformin allein eingenommen wird, die nicht für Jentadueto beschrieben wurden:**

- Sehr häufig: Bauchschmerzen
- Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): metallischer Geschmack im Mund (Geschmacksstörung)
- Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen): verringerter Vitamin B<sub>12</sub>-Spiegel, Hepatitis (eine Erkrankung der Leber), Hautreaktionen wie Hautrötungen (Erythem)

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Jentadueto aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen Jentadueto nach dem auf der Blisterpackung nach „verw.bis“ und auf der Flasche und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**Blisterpackung:** In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**Flasche:** Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Verpackung ist beschädigt oder zeigt Zeichen von Fremdeinwirkung.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Jentaducto enthält**

- Die Wirkstoffe sind: Linagliptin und Metforminhydrochlorid.
- Jede Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 850 mg Metforminhydrochlorid.
- Jede Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtablette enthält 2,5 mg Linagliptin und 1.000 mg Metforminhydrochlorid.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - Tablettenkern: Arginin, Copovidon, Magnesiumstearat, Maisstärke, hochdisperses Siliciumdioxid.
  - Tablettenüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Talkum, Propylenglycol. Jentaducto 2,5 mg/850 mg Filmtabletten enthalten auch Eisen(III)-oxid (E172) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E172). Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg Filmtabletten enthalten auch Eisen(III)-oxid (E172).

### **Wie Jentaducto aussieht und Inhalt der Packung**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg sind ovale, beidseitig gewölbte, hellorange Filmtabletten (Tabletten). Sie sind mit der Prägung „D2/850“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite versehen.

Jentaducto 2,5 mg/1.000 mg sind ovale, beidseitig gewölbte, hellrosa Filmtabletten (Tabletten). Sie sind mit der Prägung „D2/1000“ auf der einen Seite und dem Logo von Boehringer Ingelheim auf der anderen Seite versehen.

Jentaducto ist in perforierten Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen mit 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 und 120 x 1 Filmtabletten und Bündelpackungen mit 120 (2 Packungen zu 60 x 1), 180 (2 Packungen zu 90 x 1), 180 (3 Packungen zu 60 x 1) und 200 (2 Packungen zu 100 x 1) Filmtabletten erhältlich.

Jentaducto ist auch in Flaschen aus Kunststoff mit Schraubdeckel aus Kunststoff und Siliciumdioxid-Gel als Trockenmittel erhältlich. Die Flaschen enthalten 14, 60 oder 180 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Straße 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

### **Hersteller**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Straße 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
5th km Paiania - Markopoulo  
Koropi Attiki, 194 00  
Griechenland

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala București  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.