

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta

2,5 mg linagliptint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta

2,5 mg linagliptint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta

19,2 mm × 9,4 mm-es, ovális alakú, mindkét oldalán domború, világos narancssárga filmtabletta, az egyik oldalán „D2/850” mélynyomású jelöléssel, a másikon a vállalat logójával ellátva.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta

21,1 mm × 9,7 mm-es, ovális alakú, mindkét oldalán domború, világos rózsaszín filmtabletta, az egyik oldalán „D2/1000” mélynyomású jelöléssel, a másikon a vállalat logójával ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Jentaducto 2-es típusú diabetes mellitus kezelésére javallott felnőtt betegek számára a glykaemiás kontroll javítására, a diéta és a testmozgás kiegészítőjeként, az alábbi esetekben:

- azoknál a betegeknél, akik az önmagában alkalmazott, maximális tolerálható dózisu metformin-terápiával nem állíthatók be megfelelően.
- a diabetes kezelésére szolgáló más gyógyszerekkel, például inzulinnal kombinálva, olyan betegeknél, akik e gyógyszerek és a metformin kombinációjával nem állíthatók be megfelelően.
- olyan betegeknél, akik már külön tabletták formájában kombinált linagliptin- és metformin-kezelésben részesülnek.

(A különböző kombinációkra vonatkozó adatokat lásd a 4.4, 4.5 és 5.1 pontban).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Normál veseműködésű felnőttek (GFR \geq 90 ml/perc)

A Jentaducto-val végzett antihyperglykaemiás kezelés dózisát a beteg aktuális kezelési sémája, valamint a hatékonyság és tolerálhatóság alapján egyénileg kell megállapítani, de az 5 mg linagliptint plusz 2000 mg metformin-hidrokloridot jelentő ajánlott maximális napi dózist nem szabad túllépni.

Metformin-monoterápia maximális tolerálható adagjával nem megfelelően kontrollált betegek

Az önmagában alkalmazott metformin-kezeléssel nem megfelelően kontrollált betegeknél a Jentaducto szokásos kezdeti adagja naponta kétszer 2,5 mg linagliptint (5 mg-os napi összdózist) tartalmaz, a már korábban alkalmazott metformin-dózissal kombinálva.

Linagliptint és metformint együtt alkalmazó betegek átállítása

A linagliptin és metformin együttes alkalmazásáról Jentaduetó-kezelésre váltó betegeknél a Jentaduetó szedését a már korábban alkalmazott metformin- és linagliptin-dózissal kell elkezdni.

Metformin maximális tolerálható adagját és egy szulfanilureát magába foglaló kettős kombinációs kezelés mellett nem megfelelően kontrollált betegek

A Jentaduetó adagjának naponta kétszer 2,5 mg dózisú linagliptint (5 mg-os napi összdózis), valamint a már korábban alkalmazott adaghoz hasonló metformin-dózist kell tartalmaznia. A linagliptin plusz metformin-hidroklorid szulfanilureával való kombinációban történő alkalmazása esetén, a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében, a szulfanilurea alacsonyabb dózisának alkalmazására lehet szükség (lásd 4.4 pont).

Metformin maximális tolerálható adagját és inzulint magába foglaló kettős kombinációs kezelés mellett nem megfelelően kontrollált betegek

A Jentaduetó adagjának naponta kétszer 2,5 mg dózisú linagliptint (5 mg-os napi összdózis), valamint a már korábban alkalmazott adaghoz hasonló metformin-dózist kell tartalmaznia. A linagliptin plusz metformin-hidroklorid inzulinnal való kombinációban történő alkalmazása esetén a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében az inzulin alacsonyabb dózisának alkalmazására lehet szükség (lásd 4.4 pont).

A metformin különböző dózisaival való igazodás céljából a Jentaduetó az alábbi hatáserősségű kiegészítésekben áll rendelkezésre: 2,5 mg linagliptin plusz 850 mg metformin-hidroklorid és 2,5 mg linagliptin plusz 1000 mg metformin-hidroklorid.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Mivel a metformin a vesén keresztül ürül ki, a Jentaduetó alkalmazásakor körültekintően kell eljárni az életkor előrehaladtával. A metforminhoz társult laktacidózis megelőzése érdekében a veseműködés rendszeres ellenőrzése szükséges, különösen idősek körében (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Vesekárosodás

A GFR értékét a metformin-tartalmú készítménnyel folytatott kezelés megkezdése előtt és a kezelés során legalább évente ellenőrizni kell. A vesekárosodás további romlása szempontjából fokozott kockázatnak kitett betegeknél és időseknél a veseműködés gyakoribb, például 3-6 havonta történő ellenőrzése szükséges.

Azon betegeknél, akiknél a GFR < 60 ml/perc, a laktacidózis kockázatát esetlegesen növelő faktorokat (lásd 4.4 pont) számba kell venni, mielőtt a metformin-kezelés megkezdése felmerül. Amennyiben nem áll rendelkezésre a Jentaduetó megfelelő hatáserősségű formája, a fix dózisú kombináció helyett az egyedi monokomponenseket kell alkalmazni.

1. táblázat: Adagolás károsodott veseműködésű betegeknél

GFR ml/perc	Metformin	Linagliptin
60-89	A maximális napi adag 3000 mg. A csökkenő veseműködéshez mérten megfontolandó az adagolás csökkentése.	Nem szükséges dózismódosítás
45-59	A maximális napi adag 2000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	Nem szükséges dózismódosítás
30-44	A maximális napi adag 1000 mg. A kezdő dózis legfeljebb a maximális adag fele.	Nem szükséges dózismódosítás
< 30	A metformin ellenjavallt.	Nem szükséges dózismódosítás

Májkárosodás

A készítmény metformin hatóanyaga miatt a Jentaduetto alkalmazása nem javallt májkárosodásban szenvedő betegeknél (lásd 4.3 és 5.2 pont). Nincs Jentaduetto-val szerzett klinikai tapasztalat májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A hatásosságot 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekek és serdülők esetében klinikai vizsgálatban nem igazolták (lásd a 4.8, 5.1 és 5.2 pontot), ezért gyermekek és serdülők linagliptinnel történő kezelése nem ajánlott. A linagliptint nem vizsgálták 10 évesnél fiatalabb gyermekgyógyászati betegek esetében.

Az alkalmazás módja

A Jentaduetto-t a metforminhoz társuló gastrointestinalis mellékhatások csökkentése érdekében naponta kétszer, étkezés közben kell bevenni.

Minden betegnek folytatnia kell a nap folyamán megfelelő elosztású szénhidrátbevitelt biztosító étrendjét. A túlsúlyos betegeknél folytatniuk kell az energiabevitelt megszorító étrendjüket.

Amennyiben egy adag bevételre kimarad, az adagot be kell venni, mielőtt az a beteg eszébe jut, de ne vegyen be kétszeres adagot egyidőben. Ilyen esetben ki kell hagyni a kimaradt adagot.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Akut metabolikus acidózis bármely formája (például laktacidózis, diabéteszes ketoacidózis).
- Diabéteses praecoma.
- Súlyos vesekárosodás (GFR < 30 ml/perc).
- Olyan akut állapotok, amelyek a veseműködés megváltozását eredményezhetik, mint pl. dehidráció, súlyos fertőzés, sokk.
- Szöveti hypoxiára hajlamosító betegségek (különösen akut betegségek vagy krónikus betegségek rosszabbodása), például dekompenzált szívelégtelenség vagy légzési elégtelenség, friss myocardialis infarctus, sokk.
- Májkárosodás, heveny alkoholmérgezés, alkoholizmus (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános figyelmeztetés

A Jentaduetó nem alkalmazható 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegeknél.

Hypoglykaemia

Ha a linagliptint szulfanilureához adták egyidejű metformin-háttérkezelés mellett, a hypoglykaemia incidenciája a placebo esetében észlelt szint fölé emelkedett.

Ismert, hogy a szulfanilureák, illetve az inzulin hypoglykaemiát okoznak. Ezért elővigyázatosság szükséges, ha a Jentaduetó-t szulfanilureával és/vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák. Esetleg fontolóra kell venni a szulfanilurea, illetve az inzulin dózisének csökkentését (lásd 4.2 pont).

A hypoglykaemia nem szerepel sem a linagliptin-, sem a metformin- sem pedig a linagliptin- plusz metformin-kezelés mellékhatásai között. Klinikai vizsgálatokban a hypoglykaemia előfordulási gyakorisága összehasonlíthatóan alacsony volt a linagliptint metforminnal kombinációban alkalmazó, illetve a metformint önmagában szedő betegeknél.

Laktacidózis

A laktacidózis, amely egy nagyon ritka, de súlyos metabolikus szövődmény, leggyakrabban a veseműködés akut rosszabbodásakor, szív- és légzőszervi megbetegedésben vagy szepszisben lép fel. A veseműködés akut rosszabbodásakor a metformin felhalmozódása következik be, ami növeli a laktacidózis kockázatát.

Dehidráció (súlyos hasmenés vagy hányás, láz vagy csökkent folyadékbevitel) esetén a metformin adagolását átmenetileg fel kell függeszteni, és ajánlott felvenni a kapcsolatot egészségügyi szakemberrel.

Metforminnal kezelt betegeknél a veseműködést esetlegesen akután károsító gyógyszerek (például vérnyomáscsökkentők, vízhajtók és nem-szteroid gyulladáscsökkentők – NSAID-ok) adásának megkezdésekor elővigyázatosság szükséges. A laktacidózis egyéb kockázati tényezői a túlzott alkoholfogyasztás, a májelégtelenség, a rosszul beállított diabétesz, a ketózis, a tartós éhezés és bármilyen, hipoxiával társuló állapot, valamint laktacidózist kiváltani képes gyógyszerek együttese (lásd 4.3 és 4.5 pont).

A betegeket és/vagy gondozóikat tájékoztatni kell a laktacidózis kockázatáról. A laktacidózisra jellemző az acidotikus dyspnoe, a hasi fájdalom, az izomgörcsök, az aszténia és a hypothermia, amit kóma követ. Feltételezett tünetek esetén a betegnek abba kell hagynia a metformin szedését, és azonnal orvoshoz kell fordulnia. Diagnosztikai laboratóriumi eredmény a vér csökkent pH-értéke (< 7,35), a plazma emelkedett laktátszintje (> 5 mmol/l), valamint az emelkedett anionrés és laktát/piruvát arány.

Jódtartalmú kontrasztanyagok alkalmazása

Jódtartalmú kontrasztanyagok intravascularis alkalmazása kontrasztanyag-indukált nephropathiához vezethet, ami a metformin felhalmozódásával és a laktacidózis kockázatának növekedésével jár. A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Veseműködés

A GFR-értéket a kezelés megkezdése előtt és a kezelés során rendszeresen ellenőrizni kell (lásd 4.2 pont). A metformin ellenjavallt azon betegeknél, akiknél a GFR < 30 ml/perc, és adását átmenetileg fel kell függeszteni olyan állapotokban, amelyek a veseműködést módosítják (lásd 4.3 pont).

Szív működés

A szívelégtelenségben szenvedő betegek körében nagyobb a hypoxia és a vesekárosodás kockázata. Stabil krónikus szívelégtelenség esetén a Jentaduetto alkalmazható a szív- és a vesefunkció rendszeres monitorozása mellett. Akut és instabil szívelégtelenségben a Jentaduetto alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

Sebészeti beavatkozások

A metformin adását az általános, spinális vagy epidurális anesztéziával járó műtét idejére fel kell függeszteni. A készítmény leghamarabb 48 órával a műtét, illetve az orális táplálásra való visszatérés után adható újra, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult.

Idősek

Körütekintően kell eljárni 80 éves vagy idősebb korú betegek kezelésekor (lásd 4.2 pont).

Korábban jól kontrollált 2-es típusú diabeteses betegek klinikai státuszában bekövetkező változás

Mivel a Jentaduetto metformint tartalmaz, az olyan, korábbi Jentaduetto-kezelés mellett jól kontrollált 2-es típusú diabetesben szenvedő beteget, akinél laboreltérések vagy klinikai betegség (különösen, ha bizonytalan vagy nehezen meghatározható betegség) alakul ki, azonnal ki kell vizsgálni, hogy nem ketoacidózis vagy laktacidózis okozza-e az állapotváltozást. A kivizsgálásnak az alábbiakat kell magába foglalnia: szérumelektrolitok és -ketonok, vércukor, valamint – szükség esetén – vér-pH, laktát-, piruvát- és metforminszintek. Amennyiben az acidózis bármelyik formája kialakul, a Jentaduetto szedését azonnal abba kell hagyni és egyéb megfelelő korrekciós intézkedéseket kell elkezdeni.

Akut pancreatitis

A DPP-4-gátlók alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. Akut hasnyálmirigy-gyulladást figyeltek meg a linagliptint szedő betegeknél. Egy, a cardiovascularis rendszert és a veseműködést vizsgáló, 2,2 évig tartó átlagos megfigyelési időszakú biztonságossági vizsgálatban (CARMELINA) a linagliptinnel kezelt betegek 0,3%-ánál, a placebóval kezelt betegek 0,1%-ánál jelentettek akut hasnyálmirigy-gyulladást. A betegeket tájékoztatni kell az akut pancreatitis jellemző tüneteiről. Amennyiben pancreatitis gyanúja merül fel, azonnal abba kell hagyni a Jentaduetto-kezelést. Ha az akut pancreatitis beigazolódik, a Jentaduetto adását nem szabad újratekdeni. Fokozott elővigyázatosság szükséges, ha a betegek anamnézisében pancreatitis szerepel.

Bullosus pemphigoid

Bullosus pemphigoid eseteiről számoltak be linagliptint szedő betegeknél. A CARMELINA vizsgálatban a bullosus pemphigoid esetet jelentettek a linagliptinnel kezelt betegek 0,2%-ánál, míg a placebót kapók közül egyetlen betegnél sem fordult elő. Amennyiben bullosus pemphigoid gyanúja merül fel, a Jentaduetto alkalmazását abba kell hagyni.

B12-vitamin

A metformin csökkentheti a szervezet B12-vitamin-szintjét. A metformin adagjának, illetve a kezelés időtartamának növekedésével és/vagy olyan betegeknél, akiknél B12-vitamin-hiányt okozó ismert kockázati tényezők állnak fenn, megemelkedik az alacsony B12-vitamin-szint kockázata.

B12-vitamin-hiány gyanúja (pl. anaemia vagy neuropathia) esetén monitorozni kell a szérum B12-vitamin-szintjét. A B12-vitamin szintjének időszakos monitorozására lehet szükség olyan betegeknél, akiknél a B12-vitamin hiányát okozó kockázati tényezők állnak fenn. A metformin-kezelést addig kell folytatni, ameddig az tolerálható, és nem ellenjavallt, valamint a B12-vitamin-hiány megfelelő korrekciós kezelését kell biztosítani a jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelően.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek. Ugyanakkor a készítmény egyes hatóanyagaival, vagyis a linagliptinnel és a metforminnal végeztek ilyen vizsgálatokat. A linagliptin és a metformin ismételt együttes alkalmazása egészséges önkénteseknél és betegeknél nem változtatta meg jelentősen sem a linagliptin, sem a metformin farmakokinetikáját.

Linagliptin

Az interakciók in vitro értékelése

A linagliptin a CYP3A4 izoenzim gyenge kompetitív és gyenge-közepesen erős hatásmechanizmus-alapú inhibitora, de más CYP izoenzimet nem gátol. A gyógyszer egyik CYP izoenzimnek sem az induktora.

A linagliptin a P-glikoprotein szubsztrátja, és csekély mértékben gátolja a P-glikoprotein által mediált digoxin-transzportot. Ezen eredmények és az *in vivo* kölcsönhatás-vizsgálatok alapján a linagliptin valószínűleg nem lép kölcsönhatásba más P-gp-szubsztráttal.

Az interakciók in vivo értékelése

Más gyógyszerek hatása a linagliptinre

Az alább ismertetett klinikai vizsgálati adatok arra utalnak, hogy a klinikailag jelentős interakciók kockázata más gyógyszerekkel történő együttadása esetén alacsony.

Metformin:

Naponta háromszor 850 mg metformin-hidroklorid ismételt együttadása napi egyszeri 10 mg linagliptinnel egészséges önkénteseknél nem változtatta meg klinikailag jelentős mértékben a linagliptin farmakokinetikáját.

Szulfanilureák:

5 mg linagliptin dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikája nem változott meg egyszeri 1,75 mg-os glibenklamid- (gliburid) dózis együttadása esetén.

Ritonavir:

A linagliptin egyszeri, 5 mg-os *per os* adása a potens P-glikoprotein- és CYP3A4-inhibitor ritonavir többszöri 200 mg-os *per os* adagjával körülbelül 2-szeresére növelte a linagliptin AUC-, és 3-szorosára a C_{max} -értékét. A nem kötött linagliptin-koncentráció, amely a terápiás dózis mellett általában 1% alatt van, a ritonavirrel való együttadáskor 4-5-szörösére emelkedett. A linagliptin szimulációs dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációi ritonavirrel és anélkül azt mutatták, hogy az expozíció növekedése nem jár együtt az akkumuláció növekedésével. A linagliptin farmakokinetikájának ezen változásait nem tartják klinikailag jelentősnek. Ezért nem várható klinikailag releváns interakció más P-glikoprotein-/CYP3A4-inhibitorokkal.

Rifampicin:

5 mg linagliptin többszöri együttadása rifampicinnel, a P-glikoprotein és CYP3A4 potens induktorával, a linagliptin egyensúlyi állapotának AUC-értékét 39,6%-kal, C_{max} -értékét 43,8%-kal csökkentette, és a mélyponti koncentrációnál a DPP-4-gátlás körülbelül 30%-kal csökkent. Ezek alapján a linagliptin erős P-gp-induktorokkal való együttadása esetén várhatóan nem alakul ki a linagliptin teljes hatása, különösen, ha hosszabb időn keresztül adagolják együtt azokat. Más potens P-glikoprotein- és CYP3A4-induktorokkal – mint pl. karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin – történő együttadását nem vizsgálták.

A linagliptin más gyógyszerekre kifejtett hatása

A klinikai vizsgálatokban, ahogy az alább ismertetésre kerül, a linagliptinnek nem volt klinikailag releváns hatása a metformin, a gliburid, a szimvasztatin, a warfarin, a digoxin vagy az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára, amely *in vivo* bizonyíték arra, hogy kicsi a valószínűsége a CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoprotein és organikus kation-transzporter (OCT) szubsztrátjaival való gyógyszerkölcsönhatásnak.

Metformin:

Napi 10 mg linagliptin és az OCT-szubsztrát metformin-hidroklorid 850 mg-ja többszöri együttadásának egészséges önkénteseknél nem volt klinikailag releváns hatása a metformin farmakokinetikájára. Ebből következően a linagliptin nem gátlószere az OCT-mediálta transzportnak.

Szulfanilureák:

Többszöri, orálisan adagolt, 5 mg dózisú linagliptin és egyszeri, orálisan adott, 1,75 mg dózisú glibenklamid (gliburid) együttadása klinikailag nem jelentős mértékben, 14%-kal csökkentette a glibenklamid AUC- és C_{max} -értékeit. Mivel a glibenklamid elsősorban a CYP2C9 segítségével metabolizálódik, ezért ezek az adatok alátámasztják azt a következtetést, hogy a linagliptin nem CYP2C9-inhibitor. Klinikailag jelentős interakció egyéb szulfanilureákkal (pl. glipizid, tolbutamid és glimepirid) – amelyek eliminációja a glibenklamidhoz hasonlóan elsősorban a CYP2C9 által történik – sem várható.

Digoxin:

5 mg linagliptin többszöri napi dózisának együttadása többszöri, 0,25 mg dózisú digoxinnal egészséges önkénteseknél nem gyakorolt hatást a digoxin farmakokinetikájára. Ezek alapján a linagliptin *in vivo* nem gátolja a P-glikoprotein által mediált transzportot.

Warfarin:

5 mg linagliptin többszöri napi dózisa nem változtatta meg az egyszeri adagban alkalmazott S(-) vagy R(+) warfarin – a CYP2C9 szubsztrátja – farmakokinetikáját.

Szimvasztatin:

Egészséges önkénteseknél a linagliptin többszöri napi dózisának minimális hatása volt a szimvasztatin – egy szenzitív CYP3A4-szubsztrát – egyensúlyi farmakokinetikai jellemzőire. A szokványos adag kétszeresének megfelelő, 10 mg-os dózisban adott linagliptin és egyidejűleg adott 40 mg szimvasztatin hat napig történő alkalmazása esetén a szimvasztatin plazma-AUC-értéke 34%-kal, a plazma- C_{max} -értéke pedig 10%-kal emelkedett.

Orális fogamzásgátlók:

5 mg linagliptin együttadása nem változtatta meg a levonorgesztrel vagy etinilösztadiol steady-state farmakokinetikáját.

Metformin

Elővigyázatossággal adható kombinációk

A glükokortikoidok (szisztémás vagy lokális alkalmazás mellett), a béta-2-agonisták és a diuretikumok intrinzik hyperglykaemiás aktivitással rendelkeznek. A beteget tájékoztatni kell erről és gyakoribb vércukorszint-ellenőrzésre van szükség, különösen az ilyen gyógyszerekkel történő kezelés elkezdésekor. Amennyiben szükséges, az antihyperglykaemiás készítmény adagját az ezen gyógyszerekkel folytatott terápia alatt, illetve annak abbahagyásakor módosítani kell.

Egyes gyógyszerek, például az NSAID-ok, köztük a szelektív ciklooxygenáz (COX)-2-inhibitorok, az ACE-gátlók, az angiotenzin-II-receptor-blokkolók, valamint a vízhajtók, különösen a kacsdiuretikumok károsan befolyásolhatják a veseműködést, és ezáltal növelhetik a laktacidózis kockázatát. Az ilyen készítmények metforminnal történő együttes adásának megkezdésekor, illetve a kombinált alkalmazás során a veseműködés szoros ellenőrzése szükséges.

Organikus kation-transzporterek (OCT)

A metformin az OCT1 és OCT2 transzporternek egyaránt szubsztrátja. A metformin együttadása

- OCT1-inhibitorokkal (például verapamil) csökkentheti a metformin hatásosságát.
- OCT1-induktorokkal (például rifampicin) fokozhatja a metformin gastrointestinalis felszívódását és hatásosságát.
- OCT2-inhibitorokkal (például cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) csökkentheti a metformin renális eliminációját, ezáltal a metformin plazmakoncentrációjának növekedéséhez vezethet.
- az OCT1-et és OCT2-t egyaránt gátló gyógyszerekkel (például krizotinib, olaparib) módosíthatja a metformin hatásosságát és renális eliminációját.

Ezért elővigyázatosság javasolt, amennyiben ezeket a gyógyszereket metforminnal együtt adják, különösen vesekárosodásban szenvedő betegeknél, mivel a metformin plazmakoncentrációja

megnövekedhet. Szükség esetén megfontolható a metformin dózisának módosítása, mivel az OCT-inhibitorok/-induktorok módosíthatják a metformin hatásosságát.

Együttadása nem ajánlott

Alkohol

Az alkoholintoxikáció fokozza a laktacidózis kockázatát, különösen éhezés, alultápláltság vagy májkárosodás fennállásakor.

Jódtartalmú kontrasztanyagok

A metformin adását fel kell függeszteni a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére, és csak legalább 48 óra elteltével állítható vissza, akkor is csak abban az esetben, ha a veseműködést újra ellenőrizték, és az stabilnak bizonyult (lásd 4.2 és 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A linagliptin terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A rendelkezésre álló korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy a metformin terhes nőknél való alkalmazása nem jár együtt a veleszületett rendellenességek fokozott kockázatával. A metforminnal, állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak káros hatásokat a reprodukciós toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont).

A nem klinikai reprodukciós vizsgálatok nem mutattak a linagliptin és a metformin együttes alkalmazásának tulajdonítható additív teratogén hatást.

A Jentaduetto nem alkalmazható a terhesség alatt. Amennyiben a beteg terhességet tervez vagy teherbe esik, a Jentaduetto-kezelést abba kell hagyni és minél hamarabb inzulin-kezelésre kell áttérni annak érdekében, hogy csökkentsék a kóros vércukorszintekhez társuló magzati fejlődési rendellenességek kialakulásának kockázatát.

Szoptatás

Az állatkísérletes adatok alapján a linagliptin és a metformin is kiválasztódik a szoptató patkányok anyatejébe. A metformin kis mennyiségben kiválasztódik a humán anyatejbe. Nem ismert, hogy a linagliptin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A Jentaduetto alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg/halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A Jentaduetto humán termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták. A linagliptin semmilyen, a termékenységre gyakorolt mellékhatását nem figyelték meg hím- és nőstény patkányoknál (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Jentaduetto nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ugyanakkor fel kell hívni a betegek figyelmét a hypoglykaemia kockázatára, ha a Jentaduetto-t egyéb, ismertén hypoglykaemiát okozó antidiabetikus készítményekkel (pl. szulfanilureákkal) kombinációban alkalmazzák.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A naponta kétszer 2,5 mg (vagy a bioekvivalensnek számító naponta egyszer 5 mg) dózisu, metforminnal kombinációban alkalmazott linagliptin biztonságosságát több mint 6800, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegen értékelték. Placebokontrollos vizsgálatokban több mint 1800 beteget kezeltek naponta kétszer 2,5 mg linagliptin terápiás adagjával (vagy a bioekvivalensnek számító naponta egyszer 5 mg-mal), metforminnal kombinációban, \geq 12/24 hetes kezelés során.

A hét placebo-kontrollos vizsgálat összesített analízisében a nemkívánatos események összesített incidenciája a placebo + metformin kombinációval kezelt betegeknél hasonló volt a 2,5 mg linagliptin + metformin kombinációval történő kezelés mellett észlelt gyakorisághoz (54,3 és 49,0%). A kezelés nemkívánatos események jelentkezése miatti abbahagyásának aránya a placebo + metformin kombinációval kezelt betegeknél és a linagliptin + metformin kombinációs kezelést kapó betegeknél észlelt gyakorisághoz hasonló volt (3,8% és 2,9%).

A linagliptin és metformin együttes alkalmazásával összefüggő, leggyakrabban jelentett mellékhatás a hasmenés (1,6%) volt, melynek gyakorisága a metformin- és placebo-kezelés mellett észlelt gyakorisághoz (2,4%) hasonló mértékű.

Hypoglykaemia előfordulhat a Jentaducto szulfanilureával történő együttadása esetén (≥ 1 eset 10 betegből).

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat a linagliptin+metformin kombináció vagy az egy komponensből (linagliptin vagy metformin) álló kezelés klinikai vizsgálataiban során és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt összes mellékhatását mutatja szervrendszerek szerint osztályozva. Az egyedi hatóanyagok esetén korábban jelentett mellékhatások a Jentaducto lehetséges mellékhatásai közé tartoznak, még abban az esetben is, ha a mellékhatás nem fordult elő a klinikai vizsgálatok során.

A mellékhatások a szervrendszerek és az abszolút gyakoriság alapján kerülnek felsorolásra. A gyakorisági kategóriák az alábbiak: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat A klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatal követően tapasztalt mellékhatások linagliptin+metformin-kezelést önmagában (egykomponensű vagy kombinációs kezelés) vagy más antidiabetikumokkal kombinálva kapó betegeknél

Szervrendszeri kategória Mellékhatás	Mellékhatás gyakorisága
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nasopharyngitis	nem gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Túlérzékenység (pl. bronchiális hiperreaktivitás)	nem gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
Hypoglykaemia ¹	nagyon gyakori
Laktátacidózis [§]	nagyon ritka
B12-vitamin szintjének csökkenése/B12-vitamin-hiány ^{§, †}	gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Ízérzékszavar [§]	gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
Köhögés	nem gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
Étvágytalanság	nem gyakori
Hasmenés	gyakori
Hányinger	gyakori
Pancreatitis	ritka [#]
Hányás	nem gyakori
Székrekedés ²	nem gyakori
Hasi fájdalom [§]	nagyon gyakori
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
Májfunkciós zavarok ²	nem gyakori
Hepatitis [§]	nagyon ritka
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	
Angiooedema	ritka
Urticaria	ritka
Erythema [§]	nagyon ritka
Bőrkiütés	nem gyakori
Viszketés	nem gyakori
Bullosus pemphigoid	ritka [#]
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
Magas amilázszint a vérben	nem gyakori
Magas lipázszint a vérben*	gyakori

* A klinikai vizsgálatokban megfigyelt $> 3 \times \text{ULN}$ (a normál érték felső határának {upper limit of normal, ULN} 3-szorosát meghaladó) mértékű lipázszint-emelkedés alapján

A linagliptin cardiovascularis rendszerre és veseműködésre gyakorolt hatásának biztonságossági vizsgálata (CARMELINA) alapján, lásd alább

§ A metformin-monoterápia azonosított mellékhatásai. További információért lásd a metformin alkalmazási előírását

† Lásd 4.4 pont

¹ A Jentaduo és szulfanilurea kombinációja esetén megfigyelt mellékhatások

² A Jentaduo és inzulinkezelés kombinációja esetén megfigyelt mellékhatások

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hypoglykaemia

Egy vizsgálatban a linagliptint metformin és szulfanilurea kombinációja mellé adták. Linagliptin és metformin szulfanilureával történő egyidejű alkalmazása esetén a hypoglykaemia volt a

leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény (linagliptin+metformin+szulfanilurea 23,9%, placebo+metformin+szulfanilurea 16,0%).

Amikor a linagliptint és a metformint inzulinnal kombinációban alkalmazták, akkor is a hypoglykaemia volt a leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény, azonban hasonló gyakorisággal fordult elő, mint a placebo+metformin+inzulin csoportban (linagliptin+metformin+inzulin esetén 29,5%-ban, míg placebo+metformin+inzulin esetén 30,9%-ban), és a súlyos (segítségnyújtást igénylő) epizódok aránya alacsony volt (1,5% és 0,9%).

Egyéb mellékhatások

Azok az emésztőrendszeri betegségek, mint pl. hányinger, hányás, hasmenés és étvágytalanság és hasi fájdalom leggyakrabban a Jentaduetó- vagy metformin-hidroklorid-kezelés kezdetén jelentkeznek, és a legtöbb esetben spontán meg is szűnnek. Megelőzőképpen javasolt a Jentaduetó-t étkezés közben vagy étkezés után bevenni. A metformin-hidroklorid adagjának fokozatos emelése szintén javíthatja az emésztőrendszeri tolerálhatóságot.

A linagliptin cardiovascularis rendszere és veseműködésre gyakorolt hatásának biztonságossági vizsgálata (CARMELINA vizsgálat)

A CARMELINA biztonságossági vizsgálat a linagliptin hatását értékelte a placebóval szemben, a cardiovascularis rendszerre és a veseműködésre vonatkozóan, olyan 2-es típusú diabéteszes és emelkedett cardiovascularis kockázatú betegeknél, akiknek a kórtörténetében bizonyított macrovascularis vagy vesebetegség szerepel (lásd 5.1 pont). A vizsgálatban 3494 beteget kezeltek linagliptinnel (5 mg) és 3485 beteget kezeltek placebóval. Mindkét kezelést a standard ellátás részeként alkalmazták, amellyel a HbA_{1c} és a cardiovascularis kockázati tényezők regionális mértékeit vették célba. A linagliptint kapó betegeknél a nemkívánatos események és a súlyos mellékhatások összes előfordulása hasonló volt a placebót kapó betegeknél tapasztaltakhoz. Ezen vizsgálat biztonságossági adatai összhangban vannak a linagliptin korábbi, ismert biztonságossági profiljával.

A kezelt populációban, súlyos hypoglykaemiás eseményeket (orvosi segítséget igénylő) jelentettek a linagliptinnel kezelt betegek 3,0%-ánál és a placebót kapók 3,1%-ánál. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor szulfanilureát alkalmaztak, a súlyos hypoglykaemia 2,0% volt a linagliptinnel kezelt betegeknél és 1,7% a placebóval kezelt betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a kiinduláskor inzulint alkalmaztak, a súlyos hypoglykaemia előfordulása 4,4% volt a linagliptinnel kezelt betegeknél és 4,9% a placebóval kezelt betegeknél.

A vizsgálat teljes megfigyelési időszakában a linagliptinnel kezelt betegek 0,3%-ánál jelentettek akut hasnyálmirigy-gyulladást, míg ugyanez a placebóval kezelt betegeknél 0,1% volt.

A CARMELINA vizsgálatban a linagliptinnel kezelt betegek 0,2%-ánál jelentettek bullosus pemphigoidot, míg a placebóval kezelt csoportban nem fordult elő egyszer sem.

Gyermekek és serdülők

A 2-es típusú diabéteszben szenvedő, 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekek és serdülők bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a linagliptin biztonságossági profilja összességében a felnőtt populációban megfigyeltekhez hasonló volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Linagliptin

Az egészséges önkénteseken végzett, kontrollos klinikai vizsgálatokban 600 mg-os egyszeri dóziséig (amely a javasolt dózis 120-szorosának felel meg) a linagliptin okozta mellékhatások dóziszfüggő növekedése nem volt igazolható. 600 mg feletti dózissal nincsenek humán tapasztalatok.

Metformin

Hypoglykaemia nem volt észlelhető a metformin-hidroklorid 85 g-os adagjáig, habár ilyen esetben laktacidózis előfordult. A metformin jelentős túladagolása vagy a kísérő rizikófaktorok laktacidózishoz vezethetnek. A laktacidózis sürgősségi állapot és kórházban kezelendő. A laktát és a metformin-hidroklorid leghatékonyabb eltávolítási módja a hemodialízis.

Kezelés

Túladagolás esetén javasolt a szupportív kezelések alkalmazása, azaz a fel nem szívódott szer eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás, és szükség esetén kórházi kezelés alkalmazható.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diabetes kezelésére használt gyógyszerek, orális vércukorszint-csökkentő készítmények kombinációi, ATC kód: A10BD11

A Jentaduetto két, egymást kiegészítő hatásmechanizmusú antihyperglykaemiás gyógyszer kombinációját tartalmazza a 2-es típusú diabeteses betegek glykaemiás kontrolljának javítása érdekében: a dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) gátló linagliptint és a biguanidok terápiás osztályába tartozó metformin-hidrokloridot.

Linagliptin

Hatásmechanizmus

A linagliptin a DPP-4 (dipeptidil-peptidáz-4) enzim inhibitora, ez az enzim játszik szerepet a GLP-1 és GIP (glukagon-szerű peptid-1, glükózdependens inzulinotrop polipeptid) inkretin hormonok inaktivációjában. A DPP-4 enzim gyorsan lebontja ezeket a hormonokat. Mindkét inkretin hormon szerepet játszik a glükózhomeosztázis fiziológiás szabályozásában. Az inkretinek bazális szekréciója a nap folyamán alacsony, és étkezés után szintjük azonnal megemelkedik. A GLP-1 és a GIP normális és emelkedett vércukorszint esetén is fokozzák az inzulin bioszintézisét és a hasnyálmirigy béta-sejtjeiből történő szekrécióját. A GLP-1 csökkenti továbbá a glukagon szekrécióját a pancreas alfa-sejtjeiből, ami a hepatikus glükózkibocsátás csökkenését eredményezi. A linagliptin nagyon hatékonyan, reverzibilis módon kötődik a DPP-4-hez, és ezáltal tartósan emeli és megnyújtja az aktív inkretinszinteket. A linagliptin glükózdependens módon fokozza az inzulinszekréciót és csökkenti a glukagonszekréciót, amely a glükózhomeosztázis általános javulását eredményezi. A linagliptin szelektíven kötődik a DPP-4-hez, és *in vitro* ez a szelektivitás > 10 000-szeres a DPP-8-cal vagy DPP-9-cel szembeni aktivitáshoz képest.

Metformin

Hatásmechanizmus

A metformin-hidroklorid antihyperglykaemiás hatással rendelkező biguanid, amely csökkenti mind a bazális, mind a postprandialis plazma-glükózszintet. Nem serkenti az inzulinszekréciót, ezért nem okoz hypoglykaemiát.

A metformin-hidroklorid három mechanizmus által fejtheti ki a hatását:

(1) a glükoneogenesis és a glikogenolízis gátlásával csökkenti a máj glükóztermelését;

- (2) fokozza a vázizmok inzulinérzékenységét, ezáltal javítja a perifériás glükózfelvételt és -felhasználást;
- (3) késlelteti a glükóz bélből történő felszívódását.

A metformin-hidroklorid a glikogénszintetáz befolyásolásán keresztül serkenti az intracelluláris glikogénszintézist. A metformin-hidroklorid fokozza az ez idáig ismert összes típusú membrán-glükóztranszporter (GLUT) szállító kapacitását.

Embernél – a vércukorszintet befolyásoló hatástól függetlenül – a metformin-hidrokloridnak kedvező hatása van a lipidmetabolizmusra. Terápiás adaggal végzett kontrollos, közép- és hosszú távú klinikai vizsgálatok igazolták, hogy a metformin-hidroklorid csökkenti az összkoleszterin-, LDL-koleszterin- és a trigliceridszinteket.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Linagliptin kiegészítő kezelés metformin-terápia mellé adva

A linagliptin hatásosságát és biztonságosságát metforminnal kombinációban egy kettős vak, placebokontrollos, 24 hetes vizsgálatban értékelték olyan betegeken, akiknek metformin-monoterápia mellett elégtelen volt a glykaemiás kontrollja. A metforminhoz hozzáadott linagliptin az átlagos kiindulási 8%-os HbA_{1c}-értékről szignifikánsan javította a HbA_{1c}-szintet (-0,64%-os változás a placebóval összehasonlítva). A linagliptin szignifikáns mértékben javította az éhomi plazmaglükózszinteket (fasting plasma glucose, FPG) (-21,1 mg/dl-es változás) és a 2-órás posztprandiális glükózszinteket (postprandial glucose, PPG) (-67,1 mg/dl-es változás) a placebóhoz képest, valamint a betegek nagyobb hányada érte el a < 7,0%-os HbA_{1c}-célértéket (28,3% linagliptin-*versus* 11,4% placebo-kezelés mellett). A hypoglykaemia észlelt incidenciája a linagliptinnel kezelt betegeknél a placebóhoz hasonló volt. A testtömeg nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

Egy 24 hetes, placebokontrollos, faktoriális elrendezésű vizsgálatban kiindulási kezelésként alkalmazva a metforminnal (naponta kétszer 500 mg vagy 1000 mg) kombinációban alkalmazott, naponta kétszer adott 2,5 mg linagliptin a glykaemiás paraméterek szignifikáns javulását eredményezte bármelyik monoterápiával összehasonlítva, a 3. táblázatban foglaltaknak megfelelően (átlagos kiindulási HbA_{1c} 8,65%).

3. táblázat Glykaemiás paraméterek a záróviziten (24 hetes vizsgálat) a linagliptin és a metformin vonatkozásában, a hatóanyagokat önmagukban és kombinációban alkalmazva, diéta és testmozgás mellett, nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél

	Placebo	Linagliptin 5 mg naponta egyszer¹	Metformin - hidroklorid 500 mg naponta kétszer	Linagliptin 2,5 mg naponta kétszer¹ + metformin HCl 500 mg naponta kétszer	Metformin - hidroklorid 1000 mg naponta kétszer	Linagliptin 2,5 mg naponta kétszer¹ + metformin-hidroklorid 1000 mg naponta kétszer
HbA_{1c} (%)						
Betegek száma	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Kiindulás (átlag)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Kiinduláshoz képest bekövetkező változás (korrigált átlag)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
< 7%-os HbA _{1c} -t elérő betegek (n, %)	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Mentőkezelésre szoruló betegek aránya (%)	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
Éhomi plazma-glükóz (FPG) (mg/dl)						
Betegek száma	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Kiindulás (átlag)	203	195	191	199	191	196
Kiinduláshoz képest bekövetkező változás (korrigált átlag)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Különbség a placebóhoz képest (korrigált átlag) (95%-os CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ A linagliptin napi összdózisa 5 mg.

A HbA_{1c}-szint kiinduláshoz viszonyított átlagos csökkenése általában véve nagyobb mértékű volt a

magasabb kiindulási HbA_{1c}-értékekkel rendelkező betegeknél. A plazmalipidekre gyakorolt hatások általában semlegesek voltak. A linagliptin és metformin kombinációja mellett észlelt testtömegcsökkenés hasonló volt az önmagában alkalmazott metformin vagy placebo mellett észlelthez, és nem történt testtömegváltozás a kiinduláshoz képest az önmagában alkalmazott linagliptin-kezelés mellett. A hypoglykaemia gyakorisága hasonló volt az egyes kezelési csoportokban (placebo 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformin 2,1% és linagliptin 2,5 mg plusz metformin naponta kétszer 1,4%).

A naponta kétszer 2,5 mg linagliptin hatásosságát és biztonságosságát a naponta egyszer 5 mg-os dózissal szemben – a készítményt metforminnal kombinációban alkalmazva metformin-monoterápia mellett elégtelen glykaemiás kontrollal rendelkező betegeknél – egy kettős vak, placebokontrollos, 12 hetes vizsgálatban értékelték. A naponta egyszer 5 mg és a naponta kétszer 2,5 mg linagliptin-dózis a placebohoz képest egymással összemérhető nagyságú (konfidenciaintervallum (CI): -0,07; 0,19), -0,80%-os (7,98%-os kiindulási értékről) és -0,74%-os (7,96%-os kiindulási értékről) szignifikáns HbA_{1c}-szint-csökkenést eredményezett. Az észlelt hypoglykaemia-incidencia a linagliptinnel kezelt betegeknél hasonló volt a placebokezelés mellett észlelthez. A testtömeg nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

Linagliptin kiegészítő kezelés, metformin és szulfanilurea kombinációs kezelés mellé adva

Egy 24 hetes, placebokontrollos vizsgálatban értékelték az 5 mg linagliptin hatásosságát és biztonságosságát a placebohoz képest olyan betegeknél, akiket metformin és szulfanilurea kombinációjával nem sikerült megfelelően kezelni. A linagliptin szignifikánsan javította a HbA_{1c}-értéket (-0,62%-os változás a placebohoz képest) az átlagos kiindulási 8,14%-os HbA_{1c}-értékről. A linagliptin szignifikáns javulást eredményezett a < 7,0%-os HbA_{1c}-célértéket elérő betegek arányában (31,2% linagliptin- versus 9,2% placebo-kezelés mellett), valamint az éhomi plazmaglükóz (FPG) vonatkozásában is, a placebohoz viszonyított -12,7 mg/dl-es csökkenéssel. A testtömeg nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

Linagliptin kiegészítő kezelés, metformin és empagliflozin kombinációs kezelés mellé adva

A metforminnal és empagliflozinnal (10 mg (n = 247) vagy 25 mg (n = 217)) nem megfelelően beállított betegeknél a, 24 hetes kiegészítő 5 mg-os linagliptin-kezelés mellett a HbA_{1c}-szint-csökkenés korrigált középértéke a kiinduláshoz képest sorrendben -0,53% (ami szignifikáns különbség a hozzáadott placeboval szemben, ahol ez a csökkenés -0,32% (95%-os CI -0,52; -0,13), illetve -0,58% volt (ami szignifikáns különbség a hozzáadott placeboval szemben, ahol ez a csökkenés -0,47% (95%-os CI -0,66; -0,28) volt). A kiinduláskor HbA_{1c} ≥ 7,0% értékkel rendelkező, és 5 mg linagliptinnel kezelt betegek statisztikailag jelentősen nagyobb hányada érte el a < 7%-os HbA_{1c}-célértéket, mint a placebo csoport betegei.

Linagliptin metforminnal és inzulinnal kombinálva

Egy 24 hetes placebokontrollos vizsgálatban értékelték a (naponta egyszer adott 5 mg) linagliptin hatásosságát és biztonságosságát inzulinnal kombinálva, metformin mellett vagy anélkül. Ebben a vizsgálatban a betegek 83%-a szedett metformint inzulinnal kombinációban. A linagliptin metforminnal és inzulinnal kombinálva jelentősen javította a HbA_{1c}-t ebben az alcsoportban, a kiinduláshoz képest (átlagos kiindulási HbA_{1c} 8,28%) az illesztett átlagos változás -0,68% volt (CI: -0,78; -0,57) a metformin+inzulin kombinációhoz adott placebohoz viszonyítva. A kiindulási értékekhez képest a testtömeg egyik csoportban sem változott jelentősen.

A linagliptinre vonatkozó 24 hónapos adatok, metformin-kezelés kiegészítéseként, a glimepiriddel összehasonlítva

Egy vizsgálatban, melyben az 5 mg dóziséű linagliptin vagy (átlagosan 3 mg dóziséű) glimepirid hozzáadott kezelés hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a metformin-monoterápia nem biztosított megfelelő glykaemiás kontrollt, a linagliptin-csoportban a HbA_{1c}-szint átlagos változása -0,16% (átlagos kiindulási HbA_{1c}-szint 7,69%), a glimepirid csoportban pedig -0,36% volt (átlagos kiindulási HbA_{1c}-szint 7,69%), az átlagos kezelési különbség így 0,20% volt (97,5%-os CI: 0,09, 0,299). A hypoglykaemia incidenciája a linagliptin-csoportban (7,5%) szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a glimepirid-csoportban (36,1%). A linagliptinnel kezelt betegek a kiinduláshoz képest szignifikáns átlagos testtömegcsökkenést mutattak, míg a glimepiridet

kapó betegek testtömege szignifikánsan nőtt (-1,39 versus +1,29 kg).

Linagliptin kiegészítő kezelés 2-es típusú diabetesben szenvedő idősök (70 éves vagy idősebb betegek) körében

A 2-es típusú diabetesben szenvedő idős (70 éves vagy idősebb) betegeknek adott linagliptin kiegészítő kezelés hatékonyságát és biztonságosságát 24 hétig tartó, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban figyelték meg. A betegek háttérkezelésként metformint és/vagy szulfanilureát és/vagy inzulint kaptak. A beállítás azután vált lehetővé, hogy az első 12 hétben a háttérkezelésként adott antidiabetikus terápia adagjait állandó szinten tartották. A linagliptin szignifikánsan javította a HbA_{1c}-értéket (24 hét után a változás -0,64%-os a placebohoz képest) az átlagos kiindulási 7,8%-os HbA_{1c}-értékről. A linagliptin szignifikáns javulást mutatott az éhomi plazmaglükóz (FPG) vonatkozásában is a placebohoz képest. A testtömeg nem különbözött szignifikánsan a két csoportban.

Idős (70 éves vagy idősebb), 2-es típusú diabetesben szenvedő (n = 183), báziskezelésként metformint szedő és alapkezelésként inzulint adagoló betegek adatainak összesített elemzése során azt találták, hogy a linagliptin metforminnal és inzulinnal kombinálva jelentősen javította a HbA_{1c}-t; a kiinduláshoz képest az illetett átlagos változás -0,81% volt (CI: -1,01; -0,61) a metformin plusz inzulin kombinációhoz adott placebohoz viszonyítva (a kiindulási HbA_{1c}-érték 8,13% volt).

A linagliptin cardiovascularis rendszerre és veseműködésre gyakorolt hatásának biztonságossági vizsgálata (CARMELINA vizsgálat)

A CARMELINA olyan randomizált vizsgálat volt, amelyben 6979, 2-es típusú diabetesben szenvedő, a kórtörténetben szereplő macrovascularis vagy vesebetegség miatt bizonyítottan emelkedett cardiovascularis kockázatú beteg vett részt, akiket 5 mg linagliptinnel (3494 fő) vagy placebóval (3485 fő) kezeltek a standard ellátás részeként a HbA_{1c}, a cardiovascularis rendszer és a vesefunkciók kockázati tényezőinek regionális mértékeit megcélözva. A vizsgálati populáció 1211 betege (17,4%-a) 75 éves vagy idősebb volt és 4348 betege (62,3%) vesebetegségben szenvedett. A populáció körülbelül 19%-ának volt 45 ml/perc/1,73 m² vagy nagyobb, de 60 ml/perc/1,73 m² értéknél kisebb az eGFR értéke, és a populáció 28%-ának volt 30 ml/perc/1,73 m² vagy annál nagyobb, de 45 ml/perc/1,73 m²-nél kisebb eGFR értéke, és 15%-ának volt 30 ml/perc/1,73 m²-nél kisebb eGFR értéke. Az átlagos HbA_{1c} a kiinduláskor 8,0% volt.

A vizsgálat célja az volt, hogy igazolja az elsődleges cardiovascularis végpont non-inferioritását, amely a cardiovascularis halál vagy a nem halálos myocardialis infarctus (MI) vagy a nem halálos stroke (3P-MACE) első előfordulásának kompozit végpontja volt. A renalis kompozit végpontot vese eredetű halálozásként vagy tartós végstádiumú vesebetegségként vagy 40%-os vagy annál nagyobb mértékű eGFR-csökkenésként határozták meg.

A 2,2 éves medián utánkövetés után a linagliptin a standard ellátás mellett alkalmazva nem növelte a major cardiovascularis események vagy a vesekimeneteli események kockázatát. A további végpontként definiált szívelégtelenség miatti kórházi felvétel rizikója nem növekedett azokhoz a 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegekhez viszonyítva, akik a standard ellátáshoz nem kaptak linagliptint (lásd 4. táblázat).

4. táblázat Cardiovascularis és renalis kimenetelek a kezelési csoportok alapján a CARMELINA vizsgálatban

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Relatív hazárd (95%-os CI)
	Alanyok száma (%)	Előfordulás/ 1000 BÉ*	Alanyok száma (%)	Előfordulás/ 1000 BÉ*	
Betegek száma	3494		3485		
Elsődleges cardiovascularis kompozit (cardiovascularis halál, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Másodlagos renalis kompozit (renalis eredetű halálozás, ESRD, azaz végstádiumú veseelégtelenség, vagy az eGFR 40%-os, tartós csökkenése)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Összhalálozás	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Cardiovascularis eredetű halál	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Szívelégtelenség miatti kórházi ellátás	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* BÉ = betegév

** A non-inferioritásra vonatkozó tesztelés annak igazolására, hogy a relatív hazárd 95%-os megbízhatósági tartományának felső határa kevesebb, mint 1,3.

Az albuminuria progressziójának elemzése során (változás a normoalbuminuriától a mikro- vagy makroalbuminuriára vagy a mikroalbuminuriáról makroalbuminuriára) a becsült relatív hazárd 0,86 (95%-os CI: 0,78; 0,95) a linagliptinnél a placebóval szemben.

A linagliptin cardiovascularis rendszerre gyakorolt hatásának biztonságossági vizsgálata (CAROLINA vizsgálat)

A CAROLINA olyan randomizált vizsgálat volt, amelyben 6033, 2-es típusú, korai diabéteszben szenvedő és emelkedett cardiovascularis kockázatú vagy bizonyítottan szövödményekkel rendelkező beteg vett részt, akiket 5 mg linagliptinnel (3023 fő) vagy 1-4 mg glimepiriddel kezeltek (3010 fő) a standard ellátás mellett (ideértve a háttérkezelésként adott metformint a betegek 83%-ánál), a cardiovascularis rendszer kockázati tényezőire és a HbA_{1c}-re vonatkozó regionális standardoknak megfelelő célértékek elérése érdekében. A vizsgálati populáció átlagéletkora 64 év volt, és 2030 beteg (34%) volt 70 éves vagy idősebb. A vizsgálati populációból 2089 beteg (35%) élt cardiovascularis betegséggel és 1130 beteg (19%) élt vesekárosodással, amelyben az eGFR értéke a kiinduláskor kevesebb mint 60 ml/perc/1,73 m² volt. Az átlagos HbA_{1c} a kiinduláskor 7,15% volt.

A vizsgálat célja az volt, hogy igazolja a non-inferioritást az elsődleges cardiovascularis végpont esetében, amely a cardiovascularis halál vagy a nem halálos myocardialis infarctus (MI) vagy a nem halálos stroke (3P-MACE) első előfordulásának összetett végpontja volt.

A 6,25 éves medián utánkövetés után a szokásos ellátás mellett adott linagliptin a glimepiridhez képest nem növelte a major cardiovascularis események kockázatát (5. táblázat). Az eredmények konzisztensek voltak a metformint kapó és nem kapó betegeknél.

5. táblázat Major cardiovascularis események (MACE) és mortalitás a kezelési csoportok alapján a CAROLINA vizsgálatban

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Relatív hazárd (95%-os CI)
	Alanyok száma (%)	Előfordulás/ 1000 BÉ*	Alanyok száma (%)	Előfordulás/ 1000 BÉ*	
Betegek száma	3023		3010		
Elsődleges cardiovascularis kompozit (cardiovascularis halál, nem halálos kimenetelű myocardialis infarctus, nem halálos kimenetelű stroke)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Összhalálozás	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Cardiovascularis eredetű halál	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Szívelégtelenség miatti kórházi felvétel	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* BÉ = betegév

** A non-inferioritásra vonatkozó tesztelés annak igazolására, hogy a relatív hazárd 95%-os megbízhatósági tartományának felső határa kevesebb, mint 1,3.

A teljes kezelési időszakban (a kezelés medián időtartama 5,9 év volt) a mérsékelt vagy súlyos hypoglykaemiát tapasztaló betegek aránya 6,5% volt a linagliptin-kezelés esetében és 30,9% a glimepirid-kezelés esetében, súlyos hypoglykaemia a linagliptint kapó betegek 0,3%-ánál, míg a glimepiridet kapó betegek 2,2%-ánál jelentkezett.

Metformin

A prospektív, randomizált (UKPDS) vizsgálat igazolta az intenzív vércukorszintkontroll hosszú távú előnyeit 2-es típusú diabetesben. Az önmagában alkalmazott diétás kezelés elégtelensége után metforminnal kezelt túlsúlyos betegek eredményeinek értékelése a következőket mutatta:

- a diabéteszrel összefüggő bármilyen szövődmény abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése a metformin-csoportban (29,8 esemény/1000 betegév) az önmagában alkalmazott diétás kezeléshez képest (43,3 esemény/1000 betegév); $p = 0,0023$, valamint a kombinált szulfanilurea- és inzulin-monoterápia kezelési csoportokhoz képest (40,1 esemény/1000 betegév); $p = 0,0034$.
- a diabéteszrel összefüggő bármely halálozás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése, metformin-csoport: 7,5 esemény/1000 betegév, csak diétás kezelésben részesülők csoportja: 12,7 esemény/1000 betegév); $p = 0,017$.
- az összmortalitás abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése, metformin-csoport: 13,5 esemény/1000 betegév, szemben a csak diétás kezelésben részesülők csoportjával: 20,6 esemény/1000 betegév ($p = 0,011$), valamint a kombinált szulfanilurea- és inzulin-monoterápia kezelési csoportokkal: 18,9 esemény/1000 betegév ($p = 0,021$).
- a myocardialis infarctus abszolút kockázatának szignifikáns csökkenése, metformin-csoport: 11 esemény/1000 betegév, csak diétás kezelésben részesülők csoportja: 18 esemény/1000 betegév ($p = 0,01$).

Gyermekek és serdülők

A napi egyszeri 10 mg-os, szükség szerint 25 mg-ra emelhető dózisú empagliflozin és a napi egyszeri 5 mg-os linagliptin hatásosságát és biztonságosságát 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekek és serdülők bevonásával vizsgálták egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos, párhuzamos csoportú vizsgálatban (DINAMO) 26 héten keresztül, egy legfeljebb 52 hétre kiterjesztett kettős vak, aktív kezelésű biztonságossági időszakokkal kiegészítve. A kiindulási átlagos HbA_{1c} 8,03% volt. Az 5 mg linagliptinnel végzett kezelés nem mutatott

szignifikáns javulást a HbA_{1c} értékében. 26 hét elteltével a linagliptin és a placebo közötti kezelési különbség -0,34% volt (95%-os CI -0,99; 0,30; p = 0,2935) a HbA_{1c} változásának korrigált átlaga alapján. A HbA_{1c} kiindulástól mért változásának korrigált átlaga 0,33% volt a linagliptinnel kezelt betegek esetében és 0,68% a placebóval kezelt betegeknél (lásd 4.2 pont).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az egészséges egyéneken végzett bioekvivalencia vizsgálatok igazolták, hogy a Jentaduetto (linagliptin/metformin-hidroklorid) kombinációs tabletták bioekvivalens a különálló tabletták formájában együtt alkalmazott linagliptin- és metformin-hidroklorid-kezeléssel.

A 2,5/1000 mg dózisú Jentaduetto étkezéskor történő alkalmazása során nem változott a linagliptinre vonatkozó teljes expozíció. Metformin-kezelés mellett az AUC nem változott, a metformin szérumszükszékletkoncentrációja azonban 18%-kal csökkent étkezés közbeni alkalmazás esetén. A szérumszükszékletkoncentráció kialakulásáig eltelt idő 2 órával későbbre csúszott metformin-kezelés mellett, étkezés utáni állapotban. Ezek a változások valószínűleg klinikailag nem jelentősek.

Az alábbi megállapítások a Jentaduetto egyes hatóanyagainak farmakokinetikai tulajdonságait tükrözik.

Linagliptin

A linagliptin farmakokinetikáját alaposan feltérképezték egészséges egyéneken és 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeken is. 5 mg-os dózis egészséges önkénteseknek és betegeknél történő *per os* adását követően a linagliptin gyorsan felszívódott, a plazma-szükszékletkoncentráció (medián T_{max}) a beadást követően 1,5 órával alakult ki.

A linagliptin plazmakoncentrációja trifázisos módon csökken, a felezési idő hosszú (a linagliptin terminális felezési ideje több mint 100 óra), ez főként a linagliptin DPP-4-hez való telíthető, szoros kötődésével magyarázható, és nem járul hozzá a hatóanyag akkumulációjához. A linagliptin akkumulációjának effektív felezési ideje körülbelül 12 óra, ezt 5 mg linagliptin többszöri orális adásával határozták meg. Napi egyszer 5 mg linagliptin adását követően az egyensúlyi plazmakoncentráció a harmadik dózis után alakul ki. A linagliptin plazma-AUC-értéke az 5 mg-os dózisok adását követően körülbelül 33%-kal magasabb egyensúlyi állapotban, mint az első dózis után. A linagliptin AUC-értékének egyéni belüli és egyének közötti variációs koefficiense nagyon kicsi (12,6% illetve 28,5%). A linagliptin DPP-4-hez való, koncentrációfüggő kötődése miatt a linagliptin farmakokinetikája a teljes expozíció tekintetében nem lineáris. Valójában a linagliptin teljes plazma-AUC-értéke a dózissal arányosan kisebb mértékben nő, míg a nem kötött AUC hozzávetőleg a dózissal arányosan növekszik. A linagliptin farmakokinetikája általában hasonló volt egészséges személyeknél és 2-es típusú diabetesben szenvedőknél.

Felszívódás

A linagliptin abszolút biohasznosulása körülbelül 30%. Magas zsírtartalmú étel együttdadása a linagliptinnel 2 órával megnyújtja a C_{max} kialakulásához szükséges időt, és a C_{max}-értékét 15%-kal csökkenti, de az AUC_{0-72h}-ra kifejtett hatást nem figyeltek meg. Klinikailag releváns C_{max}- és T_{max}-változásra nem kell számítani, ezért a linagliptin bevehető étkezés közben és étkezéstől függetlenül is.

Eloszlás

A szöveti kötődés eredményeképpen az átlagos látszólagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban egy 5 mg-os linagliptin-dózis intravénás adását követően egészséges egyéneknél körülbelül 1110 liter, amely arra utal, hogy a linagliptin nagymértékben megoszlék a szövetekben. A linagliptin plazmafehérje-kötődése koncentrációfüggő, mértéke az 1 nmol/l-nél észlelt 99%-ról \geq 30 nmol/l esetén 75-89%-ra csökken, ami arra utal, hogy a DPP-4-kötődés a linagliptin növekvő koncentrációi esetén telíthető. Magas koncentrációk esetén, ahol a DPP-4 teljesen telített, a linagliptin 70-80%-a kötődik a DPP-4-től eltérő egyéb plazmafehérjékhez, így 20-30% található szabadon a plazmában.

Biotranszformáció

10 mg [¹⁴C]linagliptin *per os* adását követően a radioaktivitás körülbelül 5%-a választódik ki a

vizelettel. A metabolizmus alárendelt szerepet játszik a linagliptin eliminációjában. Egyensúlyi állapotban a linagliptin relatív expozíciójának 13,3%-áért felelős fő metabolit farmakológiailag inaktívnak bizonyult, és így nem járul hozzá a linagliptin plazma-DPP-4-inhibitoros aktivitásához.

Elimináció

A [¹⁴C]linagliptin egészséges egyéneknek történő *per os* adását követően a beadott radioaktivitás körülbelül 85%-a ürült a széklettel (80%) vagy a vizelettel (5%) az adagolást követő 4 napon belül. A renalis clearance egyensúlyi állapotban körülbelül 70 ml/perc.

Vesekárosodás

Egyensúlyi állapotban a linagliptin-expozíció az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél hasonló volt az egészséges vizsgálati személyekéhez. Közepesen súlyos vesekárosodásban az expozíció mérsékleten, körülbelül 1,7-szeresére nőtt a kontrollal összehasonlítva. Az expozíció a 2-es típusú diabetesben és súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 1,4-szeresére nőtt a 2-es típusú diabeteses, normális vesefunkciójú betegekhez képest. A linagliptin AUC-jére vonatkozó, egyensúlyi állapoti előrejelzések szerint a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek expozíciója hasonló a közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedőkéhez. Mindezek mellett a linagliptin várhatóan nem eliminálódik a terápia szempontjából szignifikáns mértékben hemodialízissel vagy peritonealis dialízissel. A linagliptin dózisének módosítása vesekárosodás esetén nem szükséges, tehát a linagliptin alkalmazása tovább folytatható egy hatóanyagot tartalmazó tablettá formájában és ugyanolyan 5 mg-os napi összdózisban, ha a Jentaduetto szedését a vesefunkció igazolt romlása miatt abba kell hagyni.

Májkárosodás

Több 5 mg-os linagliptin-dózis adását követően az (Child-Pugh osztályozás szerinti) enyhe, közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a linagliptin átlagos AUC- és C_{max}-értéke hasonló volt az egészséges illesztett kontrollszemélyekéhez.

Testtömegindex (BMI)

A testtömegindexnek nincs klinikailag releváns hatása a linagliptin farmakokinetikájára az I-es és II-es fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján. A forgalomba hozatalt megelőző klinikai vizsgálatokat 40 kg/m²-es BMI értékig végezték el.

Nem

A nemnek nincs klinikailag releváns hatása a linagliptin farmakokinetikájára az I-es és II-es fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján.

Idősek

Az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a linagliptin farmakokinetikájára az I-es és II-es fázisú vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján. Idős vizsgálati alanyoknál (a 65-80 évesek korcsoportjában, a legidősebb beteg 78 éves volt) a linagliptin plazmakoncentrációi hasonlóak voltak a fiatalabb vizsgálati személyekéhez. A linagliptin mélyponti koncentrációit is vizsgálták 2-es típusú diabetesben szenvedő, idős (70 éves vagy idősebb) betegeknél, egy 24 hétig tartó, III-as fázisú klinikai vizsgálatban. A vizsgálat során mért linagliptin-koncentrációk azokban a tartományokban voltak, mint amelyeket korábban, fiatalabb 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél észleltek.

Gyermekek és serdülők

Egy II. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban $\geq 10 - < 18$ éves, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél tanulmányozták 1 mg és 5 mg linagliptin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok konzisztensek voltak a felnőtt vizsgálati résztvevőknél megfigyelttel. Az 5 mg linagliptin jobbnak bizonyult az 1 mg-os hatáserősségnél a minimális DPP-4-gátlás tekintetében (72% versus 32%, $p = 0,0050$), valamint számszerűen nagyobb mértékben csökkentette a HbA_{1c} korrigált átlagos változásának értékét a

kiindulási értékhez képest (-0,63% versus -0,48%, nem szignifikáns). Az adatkészlet korlátozottsága miatt az eredményeket elővigyázatosan kell értelmezni.

Egy III. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták az 5 mg linagliptin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját (a HbA_{1c} kiindulástól mért változásával). A megfigyelt expozíció-válasz összefüggés általánosságban összehasonlítható volt a gyermekgyógyászati és felnőtt betegek között, de a gyermekeknél kisebb becsült gyógyszerhatással. A linagliptin orális adagolása a felnőtt betegeknél megfigyelt tartományon belüli expozíciót eredményezett. A mélyponti koncentrációk megfigyelt geometriai átlaga és az adagolás után 1,5 órával mért koncentrációk geometriai átlaga (a t_{max} körüli koncentrációnak felel meg) a steady state állapotnál 4,30 nmol/l, illetve 12,6 nmol/l voltak. A megfelelő plazmakoncentrációk felnőtt betegek esetében 6,04 nmol/l és 15,1 nmol/l voltak.

Rassz

Az etnikai származásnak nem volt nyilvánvaló hatása a linagliptin plazmakoncentrációira a rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok összetett elemzése alapján, amelyek európai, hiszán, afrikai és ázsiai származású betegeken készültek. Ezen kívül a linagliptin farmakokinetikai jellemzői hasonlóak voltak a japán, kínai és európai egészséges önkénteseken, valamint 2-es típusú diabeteses afroamerikai betegeken végzett, célzott I-es fázisú vizsgálatokban.

Metformin

Felszívódás

A metformin orális adagjának alkalmazását követően a T_{max} 2,5 óra múlva alakul ki. Egy 500 vagy 850 mg-os metformin-hidroklorid-tabletta abszolút biohasznosulása egészséges egyénekben hozzávetőleg 50-60%. Az orális adag alkalmazását követően a székletben fellelhető, fel nem szívódott frakció 20-30% volt.

Az orális alkalmazást követően a metformin-hidroklorid felszívódása telíthető és nem teljes. Feltételezhető, hogy a metformin-hidroklorid felszívódásának farmakokinetikája nem lineáris.

A javasolt metformin-hidroklorid-dózisok és -adagolási sémák mellett az egyensúlyi plazmakoncentráció 24-48 órán belül érhető el, és általában kevesebb mint 1 µg/ml. A kontrollós klinikai vizsgálatok során a legmagasabb metformin-hidroklorid-plazmaszintek (C_{max}) még maximális dózisok esetén sem haladták meg az 5 µg/ml-es szintet.

Táplálék hatására a metformin-hidroklorid felszívódása csökken, és időben némileg lelassul. 850 mg-os dózis alkalmazását követően 40%-kal alacsonyabb plazma-csúcskoncentrációt, 25%-os AUC- (görbe alatti terület) csökkenést, és a plazma-csúcskoncentráció eléréséhez szükséges idő 35 perccel történő meghosszabbodását figyelték meg. Ezen csökkenések klinikai jelentősége nem ismert.

Eloszlás

A plazmafehérje-kötődés elhanyagolható. A metformin-hidroklorid bejut az erythrocytákba. A vér csúcskoncentrációja alacsonyabb, mint a plazma-csúcskoncentráció, és hozzávetőleg ugyanabban az időben alakul ki. A vörösvértestek valószínűleg egy másodlagos eloszlási teret jelentenek. Az átlagos megoszlási térfogat (V_d) a 63-276 l-es tartományban van.

Biotranszformáció

A metformin-hidroklorid változatlan formában ürül a vizelettel. Embernél metabolit nem volt kimutatható.

Elimináció

A metformin-hidroklorid renális-clearance-értéke > 400 ml/perc, ami arra utal, hogy a metformin glomerulusfiltráció és tubuláris szekréció útján eliminálódik. Az orális dózist követően a látszólagos terminális eliminációs felezési idő körülbelül 6,5 óra.

Károsodott vesefunkció esetén a renális clearance a kreatininnel arányosan csökken, így az

eliminációs felezési idő megnövekszik, ami emelkedett metformin-hidroklorid-plazmaszinteket eredményez.

Gyermekek és serdülők

Egyetlen dózist alkalmazó vizsgálat: 500 mg metformin-hidroklorid egyszeri adását követően hasonló farmakokinetikai profil volt kimutatható beteg gyermekeknél, mint egészséges felnőtteknél.

Többszöri dózist alkalmazó vizsgálat: az adatok egyetlen vizsgálat eredményeire korlátozódnak. Naponta kétszer 500 mg ismételt adagjainak beteg gyermekeken történő 7 napos alkalmazását követően a plazma-csúcskoncentráció (C_{max}) és a szisztémás expozíció (AUC_{0-t}) körülbelül 33%-kal és 40%-kal volt alacsonyabb azon diabeteses felnőttekhez képest, akik 14 napig kaptak naponta kétszer 500 mg-os ismételt dózisokat. Mivel a készítmény dózisát a glykaemiás kontroll alapján egyénileg titrálják, ezért ennek csak korlátozott klinikai jelentősége van.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Linagliptin plusz metformin

Legfeljebb 13 hetes általános toxicitási vizsgálatokat végeztek patkányokon linagliptin és metformin együttes alkalmazásával. A linagliptin és metformin között megfigyelt egyetlen interakció a testtömeg-gyarapodás csökkenése volt. Semmilyen egyéb, a linagliptin és metformin kombinációja által okozott additív toxicitást nem észleltek a humán expozíciónál 2-szer és 23-szor magasabb AUC-expozíciós szinteknél.

Egy vemhes patkányokon végzett embryofoetalis fejlődési vizsgálat a humán expozíciónál 4-szer és 30-szor magasabb AUC-expozíciós szinteknél nem mutatott ki a linagliptin és metformin együttes alkalmazásának tulajdonítható teratogén hatást.

Linagliptin

Egereken és patkányokon a humán expozíció 300-szorosánál nagyobb, ismételt linagliptin-dózisokkal végzett toxicitási vizsgálatokban a toxicitás fő célszervei a máj, a vesék és a gastrointestinalis traktus voltak.

A humán expozíció több mint 1500-szorosa esetén patkányokon a reproduktív szervekre, a pajzsmirigyre és a nyirokszervekre kifejtett hatásokat észleltek. Erős pszeudoallergiás reakciókat figyeltek meg kutyáknál közepes dózisok esetén, melyek olyan másodlagos cardiovascularis változásokat okoztak, amelyeket kutyára specifikusnak tartanak. A toxicitás célszervei a máj, a vesék, a gyomor, a reproduktív szervek, a thymus, a lép és a nyirokcsomók voltak makákómajmokban a humán expozíció több mint 450-szerese esetén. A humán expozíció több mint 100-szorosa esetén a gyomorirritáció volt a legjelentősebb eltérés ezeknél a majmokban.

A linagliptin és fő metabolitja nem mutatott genotoxikus potenciált.

Kétéves, *per os* kezelést alkalmazó, patkányokon és egereken végzett karcinogenitási vizsgálatokban karcinogenitásra utaló adatot nem találtak a patkányoknál és a hím egereknél. A kizárólag nőstény egereknél, a legmagasabb (a humán expozíciónál több mint 200-szor magasabb) dózisoknál észlelt, szignifikánsan magasabb incidenciával jelentkező malignus lymphomát humán szempontból nem tekintik relevánsnak (magyarázat: nem a kezeléssel függ össze, hanem a nagymértékben változó incidenciájú háttéreseményekkel). Ezen vizsgálatok alapján nincs humán karcinogenitási vonatkozás.

A NOAEL-t (legnagyobb, káros hatással még nem járó dózis) a fertilitás, a korai embrionális fejlődés és a teratogenitás szempontjából patkányoknál a humán expozíció több mint 900-szorosaként határozták meg. A NOAEL az anyai, embrionális, magzati és utódokat érintő toxicitás szempontjából a humán expozíció 49-szerese volt patkányoknál. Nem figyeltek meg teratogén hatásokat nyulakon a humán expozíció 1000-szeresét meghaladó expozíció esetén sem. Nyulaknál az embryofoetalis toxicitás számított NOAEL értéke a humán expozíció 78-szorosa, az anyai toxicitás NOAEL értéke pedig a humán expozíció 2,1-szerese. Így a linagliptin a humán terápiás expozíció esetén valószínűleg nem befolyásolja a reprodukciót.

Metformin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Arginin

Kopovidon

Magnézium-sztearát

Kukoricakeményítő

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta

Filmbevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Talkum

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

Propilén-glikol

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta

Filmbevonat

Hipromellóz

Titán-dioxid (E171)

Talkum

Vörös vas-oxid (E172)

Propilén-glikol

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Buboréksomagolás

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

- Alumíniumfólia borításból és polivinil-klorid/poliklór-trifluor-etilén/polivinil-klorid alapú formázó fóliából álló, adagonként perforált buborékcsoomagolás 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 és 120 × 1 filmtablettával, dobozban, valamint 120 db (2 csomag 60 × 1), 180 db (2 csomag 90 × 1), 180 db (3 csomag 60 × 1) vagy 200 db (2 csomag 100 × 1) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.
- Nagysűrűségű polietilén (HDPE) tartály műanyag csavaros kupakkal, zárófóliával (laminált alumínium-poliészter fólia) és szilikagél nedvszívóval. 14, 60 vagy 180 db filmtablettát tartalmazó csomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta

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

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta

EU/1/12/780/015 (10 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/016 (14 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/017 (28 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/018 (30 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/019 (56 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/020 (60 × 1 filmtabletta)

EU/1/12/780/021 (84 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/022 (90 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/023 (98 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/024 (100 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/025 (120 × 1 filmtabletta)
EU/1/12/780/026 (14 filmtabletta, tartály)
EU/1/12/780/027 (60 filmtabletta, tartály)
EU/1/12/780/028 (180 filmtabletta, tartály)
EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) filmtabletta)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) filmtabletta)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) filmtabletta)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) filmtabletta)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. július 20.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2017. március 22.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referenciadátumok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg linagliptint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tableta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – KÖZBÜLSŐ DOBOZ BLUE BOX NÉLKÜL – 2,5 mg/850 mg FILMTABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg linagliptint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 × 1 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás egységei önállóan nem értékesíthetők.
90 × 1 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás egységei önállóan nem értékesíthetők.
100 × 1 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás egységei önállóan nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÁTLÁTSZÓ FÓLIÁBA CSOMAGOLT GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ BORÍTÁSÁNAK CÍMKÉJE – BLUE BOX-SZAL – 2,5 mg/850 mg FILMTABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. A GYÓGYSZER NEVE

2,5 mg linagliptint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás, ami 2, egyenként 60×1 filmtablettát tartalmazó csomagból áll.
Gyűjtőcsomagolás, ami 2, egyenként 90×1 filmtablettát tartalmazó csomagból áll.
Gyűjtőcsomagolás, ami 2, egyenként 100×1 filmtablettát tartalmazó csomagból áll.
Gyűjtőcsomagolás, ami 3, egyenként 60×1 filmtablettát tartalmazó csomagból áll.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

BUBORÉKCSOMAGOLÁS DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg linagliptint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

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

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tableta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – KÖZBÜLSŐ DOBOZ BLUE BOX NÉLKÜL – 2,5 mg/1000 mg FILMTABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg linagliptint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 × 1 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás egységei önállóan nem értékesíthetők.
90 × 1 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás egységei önállóan nem értékesíthetők.
100 × 1 filmtabletta. A gyűjtőcsomagolás egységei önállóan nem értékesíthetők.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ÁTLÁTSZÓ FÓLIÁBA CSOMAGOLT GYŰJTŐCSOMAGOLÁS KÜLSŐ BORÍTÁSÁNAK CÍMKÉJE – BLUE BOX-SZAL – 2,5 mg/1000 mg FILMTABLETTA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. A GYÓGYSZER NEVE

2,5 mg linagliptint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Gyűjtőcsomagolás, ami 2, egyenként 60 × 1 filmtablettát tartalmazó csomagból áll.
Gyűjtőcsomagolás, ami 2, egyenként 90 × 1 filmtablettát tartalmazó csomagból áll.
Gyűjtőcsomagolás, ami 2, egyenként 100 × 1 filmtablettát tartalmazó csomagból áll.
Gyűjtőcsomagolás, ami 3, egyenként 60 × 1 filmtablettát tartalmazó csomagból áll.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EEK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

HPDE-TARTÁLY DOBOZA ÉS CÍMKÉJE (A 17. ÉS A 18. PONT CSAK A DOBOZRA VONATKOZIK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg linagliptint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
60 filmtabletta
180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

HPDE-TARTÁLY DOBOZA ÉS CÍMKÉJE (A 17. ÉS A 18. PONT CSAK A DOBOZRA VONATKOZIK)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
linagliptin/metformin-hidroklorid

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

2,5 mg linagliptint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
60 filmtabletta
180 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jentaduetto
2,5 mg/1000 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmtabletta
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta
linagliptin/metformin-hidroklorid

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Jentaducto és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Jentaducto szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Jentaducto-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jentaducto-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Jentaducto és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ön tablettáját Jentaducto-nak hívják, amely két különböző hatóanyagot – linagliptint és metformint – tartalmaz.

- A linagliptin a DPP-4-gátló (dipeptidil-peptidáz-4-gátló) gyógyszerek csoportjába tartozik.
- A metformin a biguanidok elnevezésű gyógyszer-csoportba tartozik.

A Jentaducto hatása

A két hatóanyag együtt fejti ki a hatását annak érdekében, hogy megfelelő szinten tartsák felnőtt betegeknek a vércukorszintet a cukorbetegség egyik formájában, amelyet 2-es típusú cukorbetegségnek hívnak. Ez a gyógyszer – diéta és testmozgás mellett alkalmazva – javítja az inzulin étkezés utáni szintjét és hatásait, valamint csökkenti az Ön szervezete által termelt cukor mennyiségét.

Ez a gyógyszer szedhető önmagában, vagy a cukorbetegség kezelésére használt bizonyos egyéb gyógyszerekkel, például szulfanilureákkal, empagliflozinnal vagy inzulinnal együtt.

Mi az a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség egy olyan kór állapot, amelyben a szervezete nem termel elég inzulint, valamint a szervezete által termelt inzulin nem működik olyan hatékonyan, ahogy kellene. A szervezet emellett túl sok cukrot is állíthat elő. Amikor ilyesmi előfordul, akkor a cukor (glükóz) felszaporodik a vérben, ez pedig súlyos egészségügyi problémákhoz – mint például szívbetegség, vesebetegség, vakság, amputáció – vezethet.

2. Tudnivalók a Jentaduetto szedése előtt

Ne szedje a Jentaduetto-t:

- ha allergiás a linagliptinre vagy a metforminra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha veseműködése súlyosan csökkent.
- ha nem beállított diabétesze (cukorbetegsége) van, amely például súlyosan magas vércukorszinttel (hiperglikémiával), hányingerrel, hányással, hasmenéssel, gyors testtömegvesztéssel, tejsavas acidózissal (laktátacidózissal) (lásd „A tejsavas acidózis (laktátacidózis) kockázata” című részt) vagy ketoacidózissal jár. A ketoacidózis lényege, hogy a ketontesteknek nevezett anyagok felszaporodnak a vérben, ami diabéteszes prekómához (a kómát megelőző állapothoz) vezethet. Ennek tünetei közé tartozik a hasi fájdalom, a gyors és mély légzés, az aluszékonyosság, vagy a szokatlan, gyümölcsös szagú lehelet.
- ha bármikor előfordult Önnél diabéteszes prekóma.
- ha súlyos, a tüdőket, a hörgőket vagy a vesét érintő fertőzése van. A súlyos fertőzések veseproblémákat okozhatnak, ami miatt fokozott lehet a tejsavas acidózis kockázata (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).
- ha szervezete sok vizet veszített (kiszáradt), például tartós vagy súlyos hasmenés vagy többszöri egymást követő hányás miatt. A kiszáradás veseproblémákat okozhat, ami miatt fokozott lehet a tejsavas acidózis kockázata (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).
- ha akut szívelégtelenség miatt kezelték, vagy mostanában szívinfarktusa volt, vagy súlyos keringési problémái – például sokk – vagy légzési nehézségei vannak. Ez a szövetek oxigénellátásának zavarához vezethet, ami miatt fokozott lehet a laktátacidózis kockázata (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).
- ha májproblémái vannak.
- ha túlzott mennyiségben fogyaszt alkoholt, akár naponta, akár alkalmanként (lásd „Az alkohol hatása a Jentaduetto-ra” című részt).

Amennyiben a fentiek bármelyike vonatkozik Önre, ez esetben ne szedje a Jentaduetto-t. Ha bizonytalan benne, akkor beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a gyógyszer szedése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Jentaduetto szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel,

- ha 1-es típusú cukorbetegségben szenved (a szervezete nem termel inzulint). A Jentaduetto nem alkalmazható ennek a betegségnek a kezelésére.
- ha Ön inzulint vagy egy „szulfanilurea” nevű antidiabetikus gyógyszert alkalmaz, lehet, hogy a kezelőorvosa csökkenteni szeretné az Ön inzulin- vagy szulfanilurea-adagját, amennyiben bármelyiket a Jentaduetto-val együtt alkalmazza, annak érdekében, hogy elkerülje az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) kialakulását.
- korábbi vagy jelenleg fennálló hasnyálmirigy-betegség esetén.

Ha akut hasnyálmirigy-gyulladás tüneteit észleli, például tartós, erős hasi fájdalom, beszéljen kezelőorvosával.

Ha a bőr felhólyagosodását észleli, ez a bullózus pemfigoid nevű betegség jele lehet. Kezelőorvosa arra kérheti, hogy hagyja abba a Jentaduetto szedését.

Amennyiben nem biztos benne, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, a Jentaduetto szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

A cukorbetegség miatti bőrproblémák a cukorbetegség gyakori szövődményei. Kövesse a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által a bőr- és lábápolásra adott tanácsokat.

A tejsavas acidózis (laktacidózis) kockázata

A Jentaduetto a metformin összetevőnek köszönhetően egy nagyon ritka, de nagyon súlyos mellékhatást, az úgynevezett tejsavas acidózist (laktacidózist) okozhat, különösen, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően. A tejsavas acidózis (laktacidózis) kialakulásának esélye szintén fokozódik nem beállított diabétesz (cukorbetegség), súlyos fertőzés, tartós éhezés vagy alkoholfogyasztás, dehidratáció (testfolyadékhiány; további tájékoztatást lásd alább), májproblémák és minden olyan betegség esetén, amelyben a test egy részének oxigénellátása csökken (mint például súlyos akut szívbetegségben).

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, további utasításért forduljon kezelőorvosához.

Hagyja abba a Jentaduetto szedését átmeneti időre olyan állapotokban, amelyek dehidrációval (a testfolyadékok jelentős csökkenésével) járnak, például súlyos hányás, hasmenés, láz, magas környezeti hőmérséklet vagy csökkent folyadékbevitel. Vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával a szükséges teendők érdekében.

Hagyja abba a Jentaduetto szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a tejsavas acidózis (laktacidózis) tünetei közül néhányat tapasztal, mivel az állapot kómához vezethet.

A tejsavas acidózis (laktacidózis) tünetei:

- hányás,
- hasi fájdalom,
- izomgörcsök,
- súlyos fáradtságérzéssel járó általános rosszullét,
- légzési nehézség,
- csökkent testhőmérséklet és lassú szívverés.

A tejsavas acidózis (laktacidózis) sürgősségi állapot, amely kórházi kezelést igényel.

Ha Önnek nagyobb műtetre van szüksége, a beavatkozás idejére és azt követően egy bizonyos időre fel kell függesztenie a Jentaduetto szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Jentaduetto szedését.

A Jentaduetto-kezelés során kezelőorvosa legalább évente ellenőrzi az Ön veseműködését. Gyakoribb ellenőrzésekre van szükség idős vagy romló veseműködésű betegeknél.

Gyermekek és serdülők

Ennek a gyógyszernek az alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt. Nem hatásos 10 és betöltött 18. életév közötti életkorú gyermekeknél és serdülőknél. Nem ismert, hogy a gyógyszer biztonságos és hatásos-e a 10 évnél fiatalabb gyermekeknél történő alkalmazás során.

Egyéb gyógyszerek és a Jentaduetto

Ha Önnek olyan, kontrasztanyagot igénylő röntgenvizsgálatra vagy más képalkotó vizsgálatra van szükség, amelynek során vérkeringésébe jódtartalmú kontrasztanyagot juttatnak, a vizsgálatot megelőzően vagy a vizsgálat idejére fel kell függesztenie a Jentaduetto szedését. Kezelőorvosa dönt arról, hogy mikor kell abbahagynia, és mikor kell újra elkezdenie a Jentaduetto szedését.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Gyakoribb vércukorszint- és veseműködés-ellenőrzésekre lehet szüksége, illetve lehet, hogy kezelőorvosa módosítja a Jentaduetto dóziséjét. Különösen fontos, hogy megemlítsé az alábbiakat:

- vizeletürítést fokozó gyógyszerek (diuretikumok [vízhajtók]).
- fájdalom- és gyulladáscsökkentő gyógyszerek (nem-szteroid gyulladáscsökkentők és COX 2-gátlók, például ibuprofén és celecoxib).
- egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek (ACE-gátlók és angiotenzin II-receptor-blokkolók).
- olyan gyógyszerek, amelyek megváltoztathatják a metformin mennyiségét a vérben (például verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol, krizotinib, olaparib), különösen, ha Önnek csökkent a veseműködése.

- karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin. Ezeket a görcsrohamok (epilepszia) vagy a tartós (krónikus) fájdalom kezelésére használják.
- rifampicin, amely a fertőzések – például a tuberkulózis (tbc) – kezelésére használt antibiotikum.
- gyulladáscsökkentő gyógyszerek – például asztma és ízületi gyulladás (arthritis) – kezelésére használt gyógyszerek (kortikoszteroidok).
- a bronchiális asztma kezelésére használt hörgőtágítók (béta-szimpatomimetikumok).
- alkoholtartalmú gyógyszerek.

Az alkohol hatása a Jentaduetóra

Kerülje a túlzott alkoholfogyasztást a Jentaduetó szedése idején, mivel az alkohol megnövelheti a tejsavas acidózis (laktacidózis) előfordulásának kockázatát (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség esetén nem szedheti ezt a gyógyszert. Nem ismert, hogy a Jentaduetó szedése káros-e a születendő gyermekekre.

A metformin kis mennyiségben bejut az anyatejbe. Nem ismert, hogy a linagliptin bejut-e az anyatejbe. Beszélje meg orvosával, ha szoptatni akar a gyógyszer szedése alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Jentaduetó nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Azonban a Jentaduetó-nak szulfanilurea elnevezésű gyógyszerekkel vagy inzulinnal való együttes szedése túlzottan alacsony vércukorszintet (hipoglikémia) okozhat, amely befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez, illetve a nem biztos talajon végzett munkához szükséges képességeit.

3. Hogyan kell szedni a Jentaduetó-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Jentaduetó adagja

A mennyiség, amit Önnek a Jentaduetó-ból be kell vennie, az Ön állapotától, valamint a metformin és/vagy a külön tabletták formájában szedett linagliptin- és metformin-tabletták Ön által jelenleg alkalmazott adagjától függően változhat. Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani Önnek, hogy mennyi gyógyszert kell bevennie.

Hogyan kell szedni ezt a gyógyszert

- naponta kétszer egy tablettát száján át, a kezelőorvosa által elrendelt adagban.
- a készítményt a gyomorpanaszok elkerülése érdekében étkezés közben vegye be.

Nem szabad túllépni az ajánlott napi adag maximumát, ami linagliptinből 5 mg, metformin-hidrokloridból pedig 2000 mg.

A Jentaduetó szedését mindaddig folytassa, ameddig a kezelőorvosa felírja Önnek, annak érdekében, hogy folyamatosan megfelelő szinten tarthassa a vércukorszintjét. Ezt a gyógyszert kezelőorvosa egyéb száján át szedendő antidiabetikus készítményekkel vagy inzulinnal együtt is felírhatja. Az egészségi állapotával kapcsolatos legjobb eredmények elérése érdekében az összes gyógyszerét a kezelőorvosa utasításai alapján szedje.

A Jentaducto-val végzett kezelés során folytatnia kell a diétáját és vigyáznia kell arra, hogy a szénhidrátbevétele a nap folyamán egyenletes legyen. Amennyiben Ön túlsúlyos, ez esetben folytassa a csökkentett energiatartalmú étrendjét az előírások szerint. Ez a gyógyszer önmagában valószínűleg nem okoz kórosan alacsony vércukorszintet (hipoglikémiát). Ha a Jentaducto-t szulfanilureát tartalmú gyógyszerrel vagy inzulinnal alkalmazza együtt, ilyen esetben alacsony vércukorszint alakulhat ki, és a kezelőorvosa csökkentheti a szulfanilurea vagy az inzulin adagját.

Ha az előírtnál több Jentaducto-t vett be

Ha az előírtnál több Jentaducto tablettát vett be, akkor tejsavas acidózis alakulhat ki Önnél. A tejsavas acidózis nem specifikus tünetekkel járhat, például hányingerrel vagy súlyos hányással, izomgörcsökkel társult hasfájással, nagymértékű fáradtsággal járó általános rossz közérzettel és nehézlégzéssel. További tünetek a csökkent testhőmérséklet és a lelassult szívverés. **Amennyiben ilyet tapasztal, akkor sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége, mivel a tejsavas acidózis kómához vezethet. Azonnal hagyja abba a gyógyszer szedését, és forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát (lásd 2. pont). Vigye magával a gyógyszer dobozát.**

Ha elfelejtette bevenni a Jentaducto-t

Ha elfelejtette bevenni az adagját, vegye be azt, mihelyt eszébe jut. Ugyanakkor, ha nem sokkal a következő adag bevétele előtt jut csak eszébe, hagyja ki az elfelejtett adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Soha ne vegyen be két adagot egyszerre (sem reggel, sem este).

Ha idő előtt abbahagyja a Jentaducto szedését

Mindaddig folytassa a Jentaducto szedését, ameddig azt a kezelőorvosa előírja Önnek. Erre azért van szükség, hogy a vércukorszintjét ellenőrzés alatt tudják tartani.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány tünet azonnali orvosi ellátást igényel:

Abba kell hagynia a Jentaducto szedését és azonnal fel kell keresnie kezelőorvosát, ha az alacsony vércukorszint (hipoglikémia) alábbi tüneteit tapasztalja: remegés, izzadás, szorongás, homályos látás, ajakzsibbadás, sápadtság, hangulatváltozás vagy zavartság. A hipoglikémia (gyakorisága: nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)) a Jentaducto és szulfanilurea, valamint a Jentaducto és inzulin együttdadásának ismert mellékhatása.

A Jentaducto egy nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet), de nagyon súlyos mellékhatást, úgynevezett tejsavas acidózist (laktátacidózist) okozhat (lásd a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt). Ha ez bekövetkezik, **hagyja abba a Jentaducto szedését, és haladéktalanul forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat**, mivel a tejsavas acidózis kómához vezethet.

Néhány beteg a hasnyálmirigy gyulladását tapasztalta (pankreatitisz; gyakorisága: ritka, 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).

HAGYJA ABBA a Jentaducto szedését és azonnal keresse fel kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét vette észre:

- erős és tartósan fennálló hasi (gyomortájéki) fájdalom, ami kisugározhat a hátba, együtt járhat hányingerrel és hányással, mivel ez a hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) jele lehet.

A Jentaducto egyéb mellékhatásai:

Egyes betegek allergiás reakciót észleltek (gyakorisága: ritka), ami súlyos is lehet, többek között zihálással és légszomjjal (hörgői hiperreaktivitás; gyakorisága: nem gyakori [100 betegből legfeljebb

1 beteget érinthet]) járhat. Néhány betegnél előfordult kiütés (gyakorisága: nem gyakori), csalánkiütés (urtikária; gyakorisága: ritka), valamint az arc, ajkak, nyelv és torok duzzanata, amely légzési vagy nyelési nehézséget okozhat (angioödéma; gyakorisága: ritka). Amennyiben Önnél a fenti betegségjelek közül bármelyik fellép, hagyja abba a Jentaducto szedését és haladéktalanul beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa az allergiás reakció kezelésére szolgáló gyógyszert rendelhet Önnek, valamint lecserélheti a cukorbetegsége kezelésére felírt gyógyszerét egy másik készítményre.

Néhány betegnél a Jentaducto szedése során az alábbi mellékhatások léptek fel:

- gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): hasmenés, enzimszint-növekedés a vérben (lipázsztint-emelkedés), hányinger
- nem gyakori: az orr vagy torok gyulladása (nazofaringitisz), köhögés, étvágytalanság (csökkent étvágy), hányás, enzimszint-növekedés a vérben (amilázsztint-emelkedés), viszketés (pruritusz)
- ritka: a bőr felhólyagosodása (bullózus pemfigoid)

Egyes betegek az alábbi mellékhatásokat tapasztalták a Jentaducto inzulinnal való együttes alkalmazásakor:

- nem gyakori: a májműködés zavarai, székrekedés

A metformin önmagában való szedésekor az alábbi mellékhatások léptek fel, melyeket nem írtak le a Jentaducto szedése mellett:

- nagyon gyakori: hasi fájdalom
- gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): fémcs íz érzése (ízérzékszavar), csökkent vagy alacsony B12-vitamin-szint a vérben (a tünetek közé tartozhat a nagyfokú fáradtság [kimerültség], a fájó és vörös nyelv [glosszitisz], túszúrásérzés [paresztézia] és a sápadt vagy sárgás bőr). Kezelőorvosa elrendelhet néhány vizsgálatot annak érdekében, hogy kiderítse a tünetek okát, mivel ezek némelyikét cukorbetegség vagy más, független egészségügyi probléma is okozhatja.
- nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet): májgyulladás (hepatitisz), bőrreakciók, például bőrpír (eritéma).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Jentaducto-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buborékcsomagoláson, a tartályon és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel.

Buborékcsomagolás: A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály: A nedvességtől való védelem érdekében a tartályt tartsa jól lezárva.

Ne szedje a gyógyszert, ha a csomagolás sérült, vagy ha illetéktelen felbontás jelei láthatók rajta.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Jentaduetto?

- A készítmény hatóanyagai a linagliptin és a metformin-hidroklorid.
 - Egy Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmtabletta 2,5 mg linagliptint és 850 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.
 - Egy Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta 2,5 mg linagliptint és 1000 mg metformin-hidrokloridot tartalmaz.
 - Egyéb összetevők:
 - Tablettamag: arginin, kopovidon, magnézium-sztearát, kukoricakeményítő, vízmentes koloid szilícium-dioxid,
 - Filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), talkum, propilén-glikol.
- A Jentaduetto 2,5 mg/850 mg filmtabletta vörös vas-oxidot (E172) és sárga vas-oxidot (E172) is tartalmaz.
- A Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg filmtabletta vörös vas-oxidot (E172) is tartalmaz.

Milyen a Jentaduetto külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Jentaduetto 2,5 mg/850 mg ovális alakú, mindkét oldalán domború, világos narancssárga filmtabletta, az egyik oldalán „D2/850” mélynyomású jelöléssel, a másikon Boehringer Ingelheim logóval ellátva.

A Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg ovális alakú, mindkét oldalán domború, világos rózsaszín filmtabletta, az egyik oldalán „D2/1000” mélynyomású jelöléssel a másikon Boehringer Ingelheim logóval ellátva.

A Jentaduetto adagonként perforált buborékcsomagolás formájában kapható, amely 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 vagy 120 × 1 db filmtablettát tartalmaz, továbbá 120 db (2 csomag 60 × 1), 180 db (2 csomag 90 × 1), 180 db (3 csomag 60 × 1) vagy 200 db (2 csomag 100 × 1) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban.

A Jentaduetto kapható műanyag tartályban is, műanyag csavaros kupakkal és szilikagél nedvszívóval. A tartály 14, 60 vagy 180 db filmtablettát tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba az Ön országában.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη
Α.Ε.
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 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 Danmark
Norwegian branch
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 Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.