

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimido revestido por película, cor-de-laranja claro, oval, biconvexo, com 19,2 mm × 9,4 mm, com a impressão “D2/850” numa face e o logótipo da companhia na outra face.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
Comprimido revestido por película cor-de-rosa claro, oval, biconvexo, com 21,1 mm × 9,7 mm, com a impressão “D2/1000” numa face e o logótipo da companhia na outra face.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Jentaducto é indicado em adultos com diabetes *mellitus* tipo 2 como adjuvante da dieta e do exercício para melhorar o controlo da glicemia:

- em doentes inadequadamente controlados com a sua dose máxima tolerada de metformina em monoterapia
- em associação com outros medicamentos para o tratamento da diabetes, incluindo insulina, em doentes inadequadamente controlados com metformina e esses medicamentos
- em doentes já em tratamento com a associação de linagliptina e metformina em comprimidos separados.

(ver secções 4.4, 4.5 e 5.1 para os dados disponíveis sobre as diferentes associações).

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

*Adultos com função renal normal (TFG ≥ 90 ml/min)*

A dose da terapêutica anti-hiperglicémica com Jentaducto deve ser individualizada com base no regime atual do doente, eficácia e tolerabilidade, não excedendo, contudo, a dose diária máxima recomendada de 5 mg linagliptina com 2000 mg de cloridrato de metformina.

*Doentes inadequadamente controlados com a dose máxima tolerada de metformina em monoterapia*  
Nos doentes não controlados de forma adequada com metformina em monoterapia, a posologia inicial habitual de Jentaducto deverá consistir em linagliptina 2,5 mg, administrada duas vezes por dia (dose diária total de 5 mg) com a dose de metformina já em utilização.

#### *Doentes transferidos de um regime de coadministração de linagliptina e metformina*

Nos doentes transferidos de um regime de coadministração de linagliptina e metformina, Jentaduetto deve ser iniciado com a dose já em utilização de linagliptina e metformina.

#### *Doentes inadequadamente controlados com uma terapêutica de associação dupla com a dose máxima tolerada de metformina e uma sulfonilureia*

A dose de Jentaduetto deve consistir em linagliptina 2,5 mg, administrada duas vezes por dia (dose diária total de 5 mg), mais uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização. Nos casos em que a linagliptina é utilizada com cloridrato de metformina em associação com uma sulfonilureia, poderá ser necessário reduzir a dose da sulfonilureia para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

#### *Doentes inadequadamente controlados com uma terapêutica de associação dupla de insulina e a dose máxima tolerada de metformina*

A dose de Jentaduetto deve consistir em linagliptina 2,5 mg, administrada duas vezes por dia (dose diária total de 5 mg), mais uma dose de metformina semelhante à dose já em utilização. Nos casos em que a linagliptina é utilizada com cloridrato de metformina em associação com insulina, poderá ser necessária uma dose mais baixa de insulina para reduzir o risco de hipoglicemia (ver secção 4.4).

Para obter as diferentes doses de metformina, Jentaduetto está disponível em dosagens de 2,5 mg de linagliptina com 850 mg de cloridrato de metformina e 2,5 mg de linagliptina com 1000 mg de cloridrato de metformina.

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Uma vez que a metformina é excretada por via renal, Jentaduetto deve ser utilizado com precaução em função do aumento da idade. É necessário monitorizar a função renal para ajudar a prevenir a ocorrência de acidose láctica associada à metformina, em particular nos idosos (ver secções 4.3 e 4.4).

##### *Compromisso renal*

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento com medicamentos contendo metformina e, a partir daí, com uma frequência mínima anual. Nos doentes com maior risco de progressão adicional do compromisso renal e nos idosos, a função renal deve ser avaliada com maior frequência, p. ex., a cada 3–6 meses.

Os fatores que podem aumentar o risco de acidose láctica (ver secção 4.4) devem ser revistos antes de se considerar iniciar a metformina em doentes com uma TFG < 60 ml/min.

Caso não esteja disponível uma dosagem adequada de Jentaduetto, devem utilizar-se os componentes individuais em separado em vez da combinação de dose fixa.

Tabela 1: Posologia para doentes com compromisso renal

TFG ml/min	Metformina	Linagliptina
60–89	A dose máxima diária é de 3000 mg Pode ponderar-se reduzir a dose em caso de agravamento da função renal.	Sem ajuste da dose
45–59	A dose máxima diária é de 2000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	Sem ajuste da dose
30–44	A dose máxima diária é de 1000 mg A dose inicial não pode exceder metade da dose máxima.	Sem ajuste da dose
< 30	A metformina está contraindicada.	Sem ajuste da dose

#### *Compromisso hepático*

Jentaduetto não é recomendado em doentes com compromisso hepático devido à substância ativa metformina (ver secções 4.3 e 5.2). Não existe experiência clínica com Jentaduetto em doentes com compromisso hepático.

#### População pediátrica

Um ensaio clínico não estabeleceu a eficácia em doentes pediátricos entre os 10 e os 17 anos de idade (ver secção 4.8, 5.1 e 5.2). Por conseguinte, o tratamento de crianças e adolescentes com linagliptina não é recomendado. A linagliptina não foi estudada em doentes pediátricos com menos de 10 anos de idade.

#### Modo de administração

Jentaduetto deve ser tomado duas vezes por dia, às refeições, para reduzir as reações adversas gastrointestinais associadas à metformina.

Todos os doentes devem continuar a sua dieta com uma distribuição adequada da ingestão de hidratos de carbono ao longo do dia. Os doentes com excesso de peso devem continuar a sua dieta com restrição calórica.

Se for esquecida uma dose, esta deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. No entanto, não se deve tomar uma dose dupla ao mesmo tempo. Nesse caso, a dose em falta deve ser ignorada.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Qualquer tipo de acidose metabólica aguda (tal como acidose láctica ou cetoacidose diabética)
- Pré-coma diabético.
- Insuficiência renal aguda (TFG < 30 ml/min).
- Situações agudas com potencial para alterar a função renal, tais como: desidratação, infeção grave, choque.
- Doenças passíveis de causar hipoxia tecidual (sobretudo doença aguda ou agravamento de doença crónica), tais como: insuficiência cardíaca descompensada, insuficiência respiratória, enfarte do miocárdio recente, choque.
- Compromisso hepático, intoxicação alcoólica aguda, alcoolismo (ver secção 4.5).

## 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

### Geral

Jentaducto não deve ser utilizado em doentes com diabetes tipo 1.

### Hipoglicemia

Quando se adicionou linagliptina a uma sulfonilureia (em doentes já em tratamento com metformina), a incidência de hipoglicemia foi superior à do placebo.

Sabe-se que as sulfonilureias e a insulina causam hipoglicemia. Por este motivo, recomenda-se precaução com a utilização de Jentaducto em associação com uma sulfonilureia e/ou insulina. Pode ser considerada uma redução da dose da sulfonilureia ou insulina (ver secção 4.2).

A hipoglicemia não foi identificada como reação adversa à linagliptina, metformina ou à associação da linagliptina com a metformina. Em ensaios clínicos, as taxas de incidência de hipoglicemia foram comparativamente baixas nos doentes a tomar linagliptina em associação com metformina ou metformina isoladamente.

### Acidose láctica

A acidose láctica é uma complicação metabólica muito rara, mas grave, que ocorre habitualmente com o agravamento agudo da função renal, com a doença cardiorrespiratória ou com a sepsia. Com o agravamento agudo da função renal, dá-se uma acumulação de metformina que aumenta o risco de acidose láctica.

Em caso de desidratação (diarreia ou vômitos graves, febre ou redução da ingestão de líquidos), a metformina deve ser temporariamente interrompida, recomendando-se contactar um profissional de saúde.

Os medicamentos que possam comprometer a função renal de forma aguda (tais como anti-hipertensores, diuréticos e AINE) devem ser iniciados com precaução nos doentes tratados com metformina. Outros fatores de risco de acidose láctica são o consumo excessivo de álcool, compromisso hepático, diabetes mal controlada, cetose, jejum prolongado e quaisquer situações associadas a hipóxia, assim como a utilização concomitante de medicamentos que possam provocar acidose láctica (ver secções 4.3 e 4.5).

Os doentes e/ou prestadores de cuidados devem ser informados do risco de acidose láctica. A acidose láctica caracteriza-se por dispneia acidótica, dor abdominal, câibras musculares, astenia e hipotermia, seguidas de coma. Se ocorrerem sintomas suspeitos, o doente deve parar de tomar a metformina e procurar assistência médica imediata. Os resultados laboratoriais que permitem o diagnóstico são a diminuição do pH do sangue (< 7,35), o aumento das concentrações plasmáticas de lactato (> 5 mmol/l) e o aumento do hiato aniónico e do quociente lactato/piruvato.

### Administração de agentes de contraste iodados

A administração intravascular de agentes de contraste iodados pode provocar nefropatia induzida pelo contraste, resultando na acumulação de metformina e num aumento do risco de acidose láctica. A utilização de metformina deve ser interrompida antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomada pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.5.

### Função renal

A TFG deve ser avaliada antes do início do tratamento e, depois, com regularidade; ver secção 4.2. A metformina é contraindicada em doentes com uma TFG < 30 ml/min e deve ser temporariamente interrompida na presença de situações que alterem a função renal, ver secção 4.3.

### Função cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca correm um maior risco de sofrer hipoxia e compromisso renal. Nos doentes com insuficiência cardíaca crónica estável, Jentaduetto pode ser utilizado com monitorização regular das funções cardíaca e renal.

Jentaduetto é contraindicado no caso dos doentes com insuficiência cardíaca aguda e instável (ver secção 4.3).

### Cirurgia

A utilização de metformina deve ser interrompida no momento da cirurgia com anestesia geral, espinal ou epidural. A terapêutica só poderá ser reiniciada pelo menos 48 horas após a cirurgia ou retoma da alimentação por via oral e desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável.

### Idosos

Recomenda-se precaução ao tratar doentes com 80 anos de idade ou mais (ver secção 4.2).

### Alteração do estado clínico dos doentes com diabetes tipo 2 previamente controlada

Como Jentaduetto contém metformina, um doente com diabetes tipo 2 previamente bem controlada com Jentaduetto, que desenvolva anomalias laboratoriais ou doença clínica (especialmente doença vaga e mal definida), deve ser imediatamente avaliado relativamente a indícios de cetoacidose ou de acidose láctica. A avaliação deverá incluir os níveis séricos de eletrólitos e cetonas, glicemia e, se indicado, pH sanguíneo, níveis de lactato, piruvato e metformina. Caso se verifique a ocorrência de qualquer das formas de acidose, Jentaduetto tem de ser imediatamente suspenso e iniciadas outras medidas corretivas apropriadas.

### Pancreatite aguda

A utilização de inibidores da DPP-4 tem sido associada ao risco de desenvolvimento de pancreatite aguda. Foi observada pancreatite aguda em doentes a tomar linagliptina. Num estudo de segurança cardiovascular e renal (CARMELINA), com um período de observação mediano de 2,2 anos, foi notificada pancreatite aguda confirmada por adjudicação em 0,3% dos doentes tratados com linagliptina e em 0,1% dos doentes tratados com placebo. Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Jentaduetto deve ser interrompido; se houver confirmação de pancreatite aguda, o tratamento com Jentaduetto não deve ser reiniciado. Deve tomar-se precaução em doentes com antecedentes de pancreatite.

### Penfigoide bolhoso

Foi observado penfigoide bolhoso em doentes a tomar linagliptina. No estudo CARMELINA, foi notificado penfigoide bolhoso em 0,2% dos doentes a fazerem tratamento com linagliptina e em nenhum doente com placebo. Caso se suspeite de penfigoide bolhoso, Jentaduetto deve ser descontinuado.

### Vitamina B12

A metformina poderá reduzir os níveis de vitamina B12. O risco de níveis baixos de vitamina B12 aumenta com doses crescentes de metformina, com a duração do tratamento e/ou em doentes com fatores de risco que se sabe causarem deficiência de vitamina B12. Em caso de suspeita de deficiência de vitamina B12 (tal como anemia ou neuropatia), os níveis séricos de vitamina B12 devem ser monitorizados. Poderá ser necessária uma monitorização periódica da vitamina B12 em doentes com fatores de risco para a deficiência de vitamina B12. A terapêutica com metformina deverá ser continuada enquanto for tolerada e não contraindicada, devendo ser fornecido o tratamento corretivo apropriado para a deficiência de vitamina B12, de acordo com as diretrizes clínicas atuais.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. Contudo, estes estudos foram efetuados com as substâncias ativas individuais, *i.e.* linagliptina e metformina. A coadministração de doses múltiplas de linagliptina e metformina não alterou significativamente o perfil farmacocinético da linagliptina nem da metformina em voluntários saudáveis e em doentes.

## Linagliptina

### *Avaliação in vitro de interações*

A linagliptina é um inibidor competitivo fraco da CYP3A4 e um inibidor fraco a moderado do mecanismo desta isoenzima, mas não inibe outras isoenzimas do CYP. Não é um indutor de isoenzimas do CYP.

A linagliptina é um substrato da glicoproteína-P e inibe o transporte de digoxina mediado pela glicoproteína-P com baixa potência. Com base nestes resultados e nos estudos de interação *in vivo*, considera-se pouco provável que a linagliptina cause interações com outros substratos da glicoproteína-P.

### *Avaliação in vivo de interações*

#### Efeitos de outros medicamentos sobre a linagliptina

Os dados clínicos a seguir descritos sugerem que o risco de interações clinicamente significativas com medicamentos administrados concomitantemente é baixo.

#### Metformina:

A coadministração de doses múltiplas de três tomas diárias de 850 mg de cloridrato de metformina com 10 mg de linagliptina, uma vez por dia, não alterou de forma clinicamente significativa a farmacocinética da linagliptina em voluntários saudáveis.

#### Sulfonilureias:

A farmacocinética no estado estacionário de 5 mg de linagliptina não foi alterada com a coadministração de uma dose única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida).

#### Ritonavir:

A coadministração de uma dose oral única de 5 mg de linagliptina e de doses orais múltiplas de 200 mg de ritonavir, um inibidor potente da glicoproteína-P e da CYP3A4, aumentou a AUC e a  $C_{max}$  da linagliptina, aproximadamente, duas e três vezes, respetivamente. As concentrações da forma não ligada, que são normalmente menos de 1% com as doses terapêuticas de linagliptina, aumentaram 4–5 vezes após a coadministração com ritonavir. Simulações de concentrações plasmáticas no estado estacionário de linagliptina, com e sem ritonavir, indicaram que o aumento da exposição não está associado a um aumento da acumulação. Estas alterações da farmacocinética da linagliptina não foram consideradas clinicamente relevantes. Por conseguinte, não são de esperar interações clinicamente relevantes com outros inibidores da glicoproteína-P/CYP3A4.

#### Rifampicina:

A coadministração múltipla de 5 mg de linagliptina com rifampicina, um indutor potente da glicoproteína-P e da CYP3A4, resultou numa redução de 39,6% e 43,8% da AUC e da  $C_{max}$  da linagliptina no estado estacionário, respetivamente, e numa redução de cerca de 30% da inibição da DPP-4 nos níveis mínimos. Assim, a eficácia total da linagliptina em associação com indutores fortes da glicoproteína-P pode não ser atingida, particularmente, se estes forem administrados durante longos períodos de tempo. A coadministração de outros indutores potentes da glicoproteína-P e da CYP3A4, como a carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, não foi estudada.

#### Efeitos da linagliptina sobre outros medicamentos

Em estudos clínicos, conforme adiante se descreve, a linagliptina não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da metformina, da gliburida, da sinvastatina, da varfarina, da digoxina ou dos contraceptivos orais, fornecendo evidências *in vivo* de uma baixa tendência para causar interações com substratos da CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, da glicoproteína-P e do transportador catiónico orgânico (OCT).

#### Metformina:

A coadministração de doses múltiplas diárias de 10 mg de linagliptina com 850 mg de cloridrato de metformina, um substrato do OCT, não teve qualquer efeito relevante sobre a farmacocinética da metformina em voluntários saudáveis. Por isso, a linagliptina não é um inibidor do transporte mediado pelo OCT.

#### Sulfonilureias:

A coadministração de doses orais múltiplas de 5 mg de linagliptina e de uma dose oral única de 1,75 mg de glibenclamida (gliburida) resultou numa redução clinicamente não relevante de 14% da AUC e da  $C_{max}$  da glibenclamida. Como a glibenclamida é metabolizada principalmente pela CYP2C9, estes dados também sustentam a conclusão de que a linagliptina não é um inibidor da CYP2C9. Não são de esperar interações clinicamente significativas com outras sulfonilureias (p. ex., glipizida, tolbutamida e glimepirida) as quais, à semelhança da glibenclamida, são eliminadas principalmente pela CYP2C9.

#### Digoxina:

A administração de doses diárias múltiplas de 5 mg de linagliptina com doses múltiplas de 0,25 mg de digoxina não teve qualquer efeito sobre a farmacocinética da digoxina em voluntários saudáveis. Por isso, a linagliptina não é um inibidor *in vivo* do transporte mediado pela glicoproteína-P.

#### Varfarina:

A administração de doses diárias múltiplas de 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética da varfarina S(-) ou R(+), um substrato da CYP2C9, administrada numa única dose.

#### Sinvastatina:

A administração de doses diárias múltiplas de linagliptina teve um efeito mínimo sobre a farmacocinética no estado estacionário da sinvastatina, um substrato sensível da CYP3A4, em voluntários saudáveis. Após a coadministração de uma dose supraterapêutica de 10 mg de linagliptina com 40 mg de sinvastatina todos os dias, durante 6 dias, a AUC plasmática da sinvastatina aumentou 34% e a  $C_{max}$  plasmática 10%.

#### Contraceptivos orais:

A coadministração de 5 mg de linagliptina não alterou a farmacocinética no estado estacionário do levonorgestrel nem do etinilestradiol.

#### Metformina

##### *Associações que requerem precauções de utilização*

Os glucocorticoides (administrados pelas vias sistémica e local), os agonistas beta-2 e os diuréticos possuem uma atividade hiperglicémica intrínseca. O doente deve ser informado e submetido a uma monitorização mais frequente dos níveis de glicemia, especialmente no início do tratamento com estes medicamentos. Se necessário, deve ajustar-se a dose do medicamento hipoglicemiante durante a terapêutica com o outro medicamento e após a sua interrupção.

Alguns medicamentos podem afetar negativamente a função renal, o que pode aumentar o risco de acidose láctica; p. ex.: AINEs, incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase (COX) 2, inibidores da ECA, inibidores do recetor da angiotensina II e diuréticos, sobretudo diuréticos da ansa. Quando se iniciam ou utilizam estes medicamentos em associação com a metformina, é necessária uma monitorização atenta da função renal.

### Transportadores de catiões orgânicos (OCT)

A metformina é um substrato dos dois transportadores OCT1 e OCT2. A coadministração da metformina com

- Inibidores do OCT1 (como o verapamilo) pode reduzir a eficácia da metformina.
- Indutores do OCT1 (como a rifampicina) pode aumentar a absorção gastrointestinal e a eficácia da metformina.
- Inibidores do OCT2 (como a cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol) pode diminuir a eliminação renal da metformina e, conseqüentemente, levar a um aumento da concentração plasmática da metformina.
- Inibidores do OCT1 e OCT2 (como o crizotinib, olaparib) pode alterar a eficácia e a eliminação renal da metformina.

Por conseguinte, aconselha-se precaução, especialmente em doentes com compromisso renal, quando estes medicamentos são coadministrados com a metformina, dado que a concentração plasmática da metformina pode aumentar. Se necessário, pode ter-se em consideração o ajuste da dose de metformina dado que os inibidores/indutores dos OCT podem alterar a eficácia da metformina.

### *Utilização concomitante não recomendada*

#### Álcool

A intoxicação alcoólica está associada a um risco acrescido de acidose láctica, particularmente em casos de jejum, má nutrição ou compromisso hepático.

#### Agentes de contraste iodados

Jentaducto tem de ser interrompido antes ou no momento do procedimento imagiológico e só ser retomado pelo menos 48 horas depois, desde que a função renal tenha sido reavaliada e considerada estável; ver secções 4.2 e 4.4.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A utilização de linagliptina em mulheres grávidas não foi estudada. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A quantidade de dados limitada sugere que a utilização de metformina em mulheres grávidas não está associada a um aumento do risco de malformações congénitas. Os estudos em animais com metformina não indicam efeitos nefastos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Os estudos não clínicos de reprodução não indicaram um efeito teratogénico adicional atribuível à coadministração de linagliptina e metformina.

Jentaducto não deve ser utilizado durante a gravidez. Se a doente planejar engravidar, ou se ocorrer gravidez, o tratamento com Jentaducto deve ser interrompido e substituído por insulino-terapia, logo que possível, de modo a diminuir o risco de malformações fetais associadas a níveis anormais de glucose no sangue.

### Amamentação

Os estudos em animais revelaram que tanto a metformina como a linagliptina são excretadas no leite de ratos fêmea lactantes. A metformina é excretada no leite humano em pequenas quantidades. Desconhece-se se a linagliptina é excretada no leite humano. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Jentaducto tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

Não foi estudado o efeito do Jentaducto na fertilidade humana. Não foram observados efeitos adversos da linagliptina na fertilidade de ratos fêmea e macho (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Jentaduetto sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. No entanto, os doentes devem ser alertados para o risco de hipoglicemia quando Jentaduetto é usado em associação com outros medicamentos antidiabéticos com conhecido efeito hipoglicemiante (p. ex. sulfonilureias).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A segurança da linagliptina 2,5 mg, duas vezes por dia (ou o seu bioequivalente de 5 mg uma vez por dia), em associação com metformina foi avaliada em mais de 6800 doentes com diabetes *mellitus* tipo 2. Em estudos controlados por placebo, mais de 1800 doentes foram tratados com a dose terapêutica de 2,5 mg de linagliptina, duas vezes por dia (ou o seu bioequivalente de 5 mg uma vez por dia), em associação com metformina por um período de tempo  $\geq 12/24$  semanas.

Na análise agrupada de sete ensaios controlados por placebo, a incidência global de acontecimentos adversos em doentes tratados com placebo e metformina foi comparável à que é observada com linagliptina 2,5 mg e metformina (54,3% e 49,0%). A suspensão da terapêutica devido a acontecimentos adversos foi comparável entre os doentes que receberam placebo e metformina e os doentes tratados com linagliptina e metformina (3,8% e 2,9%).

A reação adversa mais frequentemente notificada para a associação de linagliptina com metformina foi diarreia (1,6%), com uma incidência comparável à associação metformina com placebo (2,4%).

Pode ocorrer hipoglicemia quando Jentaduetto é administrado conjuntamente com sulfonilureias ( $\geq 1$  caso por 10 doentes).

##### Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas em todos os ensaios clínicos com a associação de linagliptina + metformina ou a utilização dos monocomponentes (linagliptina ou metformina) em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização, estão apresentadas abaixo por classes de sistemas de órgãos. As reações adversas anteriormente comunicadas com uma das substâncias ativas individuais podem ser reações adversas potenciais com Jentaduetto, mesmo se não forem observadas em ensaios clínicos com este medicamento.

As reações adversas estão apresentadas por classes de sistemas de órgãos e frequência absoluta. As frequências são definidas como muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1000, < 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1000$ ), muito raros ( $< 1/10\ 000$ ) ou desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2 Reações adversas notificadas em doentes tratados com linagliptina + metformina em monoterapia (como monocomponentes ou em associação) ou como complementos de

outras terapêuticas antidiabéticas em ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização

<b>Classes de sistemas de órgãos</b>	<b>Frequência das reações adversas</b>
Reação adversa	
<b>Infeções e infestações</b>	
Nasofaringite	pouco frequente
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Hipersensibilidade (p. ex. hiperreatividade brônquica)	pouco frequente
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Hipoglicemia <sup>1</sup>	muito frequente
Acidose láctica <sup>§</sup>	muito raro
Diminuição/deficiência de vitamina B12 <sup>§, †</sup>	frequente
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Alterações do paladar <sup>§</sup>	frequente
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Tosse	pouco frequente
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Diminuição do apetite	pouco frequente
Diarreia	frequente
Náuseas	frequente
Pancreatite	raro <sup>#</sup>
Vômitos	pouco frequente
Obstipação <sup>2</sup>	pouco frequente
Dor abdominal <sup>§</sup>	muito frequente
<b>Afeções hepatobiliares</b>	
Alterações da função hepática <sup>2</sup>	pouco frequente
Hepatite <sup>§</sup>	muito raro
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Angioedema	raro
Urticária	raro
Eritema <sup>§</sup>	muito raro
Erupção cutânea	pouco frequente
Prurido	pouco frequente
Penfigoide bolhoso	raro <sup>#</sup>
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Amilase aumentada	pouco frequente
Lipase aumentada*	frequente

\* Com base em aumentos da lipase > 3 x LSN observados nos ensaios clínicos

# Com base no *Estudo de segurança cardiovascular e renal com linagliptina (CARMELINA)*, ver também abaixo

§ Reações adversas identificadas da metformina em monoterapia. Consulte o Resumo das Características do Medicamento da metformina para obter informações adicionais.

† Ver secção 4.4

<sup>1</sup> Reação adversa observada com a associação de Jentaducto com sulfonilureia

<sup>2</sup> Reação adversa observada com a associação de Jentaducto com insulina

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Hipoglicemia*

Num estudo, a linagliptina foi administrada como complemento da metformina e de uma sulfonilureia. Quando a linagliptina e a metformina foram administradas em associação com uma sulfonilureia, o acontecimento adverso mais frequentemente notificado foi a hipoglicemia (linagliptina com metformina e sulfonilureia 23,9% e 16,0% para o placebo com metformina e sulfonilureia).

Quando a linagliptina e a metformina foram administradas em associação com insulina, a hipoglicemia foi o acontecimento adverso mais frequentemente notificado, embora tivesse ocorrido com uma frequência semelhante quando o placebo e a metformina foram associados à insulina (linagliptina com metformina e insulina 29,5% e 30,9% no grupo do placebo com metformina e insulina), com uma baixa incidência de episódios graves (1,5% e 0,9%) (que exigiram assistência).

#### *Outras reações adversas*

A ocorrência de doenças gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e diminuição do apetite e dor abdominal é mais frequente durante o início da terapêutica com Jentaduetto ou com o cloridrato de metformina e resolvem-se espontaneamente na maioria dos casos. Para prevenção, é recomendado que Jentaduetto seja tomado durante ou após as refeições. A tolerabilidade gastrointestinal também pode melhorar através de um aumento gradual da dose de cloridrato de metformina.

#### Estudo de segurança cardiovascular e renal com linagliptina (CARMELINA)

O estudo CARMELINA avaliou a segurança cardiovascular e renal da linagliptina *versus* placebo em doentes com diabetes tipo 2 e com um risco CV aumentado evidenciado por antecedentes de doença macrovascular ou renal estabelecida (ver secção 5.1). O estudo incluiu 3494 doentes tratados com linagliptina (5 mg) e 3485 doentes tratados com placebo. Ambos os tratamentos foram adicionados aos cuidados padrão com o objetivo de alcançar os padrões regionais de controlo da HbA<sub>1c</sub> e de fatores de risco CV. A incidência global de acontecimentos adversos e de acontecimentos adversos graves em doentes a receber linagliptina foi similar à que foi observada nos doentes a receber placebo. Os dados de segurança deste estudo estavam em concordância com o perfil de segurança anterior conhecido da linagliptina.

Na população tratada, foram notificados acontecimentos hipoglicémicos graves (que exigiram assistência) em 3,0% dos doentes a receberem linagliptina e em 3,1% com placebo. Entre os doentes que estavam medicados com sulfonilureia no início do estudo, a incidência de hipoglicemia grave foi de 2,0% nos doentes tratados com linagliptina e de 1,7% nos doentes tratados com placebo. Entre os doentes que estavam medicados com insulina no início do estudo, a incidência de hipoglicemia grave foi de 4,4% nos doentes tratados com linagliptina e de 4,9% nos doentes tratados com placebo.

No período de observação global do estudo foi notificada pancreatite aguda confirmada por adjudicação em 0,3% dos doentes tratados com linagliptina e em 0,1% dos doentes tratados com placebo.

No estudo CARMELINA, foi notificado penfigoide bulhoso em 0,2% dos doentes tratados com linagliptina e em nenhum doente tratado com placebo.

#### População pediátrica

De forma geral, nos ensaios clínicos em doentes pediátricos com diabetes *mellitus* tipo 2 com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos, o perfil de segurança da linagliptina foi semelhante ao observado na população adulta.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

## **4.9 Sobredosagem**

### Linagliptina

Durante ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis, doses individuais de até 600 mg de linagliptina (equivalente a 120 vezes a dose recomendada) não foram associadas a um aumento dependente da dose dos acontecimentos adversos. Não há experiência com doses superiores a 600 mg em seres humanos.

### Metformina

Não foi observada hipoglicemia com doses até 85 g de cloridrato de metformina, embora tenha ocorrido acidose láctica em tais circunstâncias. Uma grande sobredosagem com cloridrato de metformina ou fatores de risco concomitantes podem levar a acidose láctica. A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada em meio hospitalar. A hemodiálise é o método mais eficaz para remover o lactato e o cloridrato de metformina.

### Tratamento

Em caso de uma sobredosagem, devem aplicar-se as medidas habituais de suporte, nomeadamente remover o medicamento não absorvido do trato gastrointestinal, fazer monitorização clínica e instituir medidas clínicas, se necessário.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Fármacos utilizados na diabetes, associações de fármacos hipoglicemiantes orais, código ATC: A10BD11.

Jentaduetto associa dois medicamentos anti-hiperglicemiantes com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo da glicemia em doentes com diabetes tipo 2: a linagliptina, um inibidor da dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) e o cloridrato de metformina, um membro da classe das biguanidas.

### Linagliptina

#### *Mecanismo de ação*

A linagliptina é um inibidor da enzima DPP-4 (dipeptidil peptidase 4), uma enzima envolvida na inativação das hormonas incretinas GLP-1 e GIP (peptídeo-1 semelhante ao glucagon e polipeptídeo insulínico dependente da glucose). Estas hormonas são rapidamente degradadas pela enzima DPP-4. Ambas as hormonas incretinas estão envolvidas na regulação fisiológica da homeostase da glucose. As incretinas são secretadas a um baixo nível basal ao longo do dia e o seu nível eleva-se imediatamente a seguir às refeições. A GLP-1 e a GIP aumentam a biossíntese e a secreção de insulina pelas células beta pancreáticas na presença de níveis glicémicos normais e elevados. Além disso, a GLP-1 também reduz a secreção de glucagon pelas células alfa pancreáticas, originando uma diminuição na produção hepática de glucose. A linagliptina liga-se de forma muito eficaz e reversível à DPP-4, originando assim uma elevação sustentada dos níveis de incretinas e um prolongamento da sua atividade. A linagliptina aumenta a secreção de insulina, de forma dependente da glucose, e reduz a secreção de glucagon, o que resulta numa melhoria global da homeostase da glucose. A linagliptina liga-se seletivamente à DPP-4, demonstrando uma seletividade > 10 000 vezes relativamente à atividade da DPP-8 ou à DPP-9 *in vitro*.

### Metformina

#### *Mecanismo de ação*

O cloridrato de metformina é uma biguanida com efeitos anti-hiperglicemiantes, que reduz a glucose plasmática basal e pós-prandial. Não estimula a secreção de insulina, logo, não induz hipoglicemia.

O cloridrato de metformina pode atuar através de três mecanismos:

- (1) redução da produção de glucose hepática inibindo a gluconeogénese e a glicogenólise,
- (2) no músculo, por aumento da sensibilidade à insulina, melhorando a captação e utilização da glucose periférica,
- (3) e retardando a absorção intestinal da glucose.

O cloridrato de metformina estimula a síntese do glicogénio intracelular atuando sobre a glicogénio sintase.

O cloridrato de metformina aumenta a capacidade de transporte de todos os tipos de transportadores de membrana da glucose (GLUT) conhecidos até à data.

O cloridrato de metformina exerce efeitos favoráveis no metabolismo dos lípidos no ser humano, independentemente da sua ação sobre a glicemia. Este facto foi demonstrado com doses terapêuticas em estudos clínicos controlados, de médio ou longo prazo: o cloridrato de metformina reduz os níveis de colesterol total, colesterol de LDL e triglicéridos.

#### *Eficácia e segurança clínicas*

##### *Linagliptina como complemento da terapêutica com metformina*

Avaliou-se a eficácia e a segurança da linagliptina em associação com a metformina, em doentes com a glicemia não controlada de forma adequada com metformina em monoterapia, num estudo controlado por placebo em dupla ocultação, com uma duração de 24 semanas. A linagliptina associada à metformina mostrou melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub>, (variação de -0,64% em comparação com o placebo), relativamente a uma HbA<sub>1c</sub> média no início do estudo de 8%. A linagliptina também demonstrou melhorias significativas na glicemia em jejum (GPJ) de -21,1 mg/dl e na glicemia pós-prandial de 2 horas (PPG) de -67,1 mg/dl, comparativamente com o placebo, bem como uma maior porção de doentes que atingiram o objetivo de uma HbA<sub>1c</sub> < 7,0% (28,3% com linagliptina *versus* 11,4% com placebo). A incidência de hipoglicemia observada em doentes tratados com linagliptina foi semelhante à do placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.

Num estudo fatorial controlado por placebo, com uma duração de 24 semanas, da terapêutica inicial, a linagliptina 2,5 mg, duas vezes dia, em associação com metformina (500 mg ou 1000 mg, duas vezes por dia) proporcionou melhorias significativas nos parâmetros glicémicos comparativamente com qualquer uma das monoterapias, como resumido na Tabela 3 (média da HbA<sub>1c</sub> de 8,65% no início do estudo).

Tabela 3: Parâmetros glicêmicos na visita final (estudo de 24 semanas) para a linagliptina e a metformina, em monoterapia e em associação, em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 não controlados de forma adequada com dieta e exercício

	<b>Placebo</b>	<b>Linagliptina 5 mg, uma vez por dia<sup>1</sup></b>	<b>Cloridrato de metformina 500 mg, duas vezes por dia</b>	<b>Linagliptina 2,5 mg, duas vezes por dia<sup>1</sup> + cloridrato de metformina 500 mg, duas vezes por dia</b>	<b>Cloridrato de metformina 1000 mg, duas vezes por dia</b>	<b>Linagliptina 2,5 mg, duas vezes por dia<sup>1</sup> + cloridrato de metformina 1000 mg, duas vezes por dia</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>						
Número de doentes	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valor no início do estudo (média)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Alteração em relação ao início do estudo (média ajustada)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Diferença em relação ao placebo (média ajustada) (IC 95%)	--	-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)
Doentes (n, %) que atingiram HbA <sub>1c</sub> < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Doentes (%) que receberam tratamento de resgate	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
<b>GPJ (mg/dl)</b>						
Número de doentes	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valor no início do estudo (média)	203	195	191	199	191	196
Alteração em relação ao início do estudo (média ajustada)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferença em relação ao	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

placebo (média ajustada) (IC 95%)						
--	--	--	--	--	--	--

<sup>1</sup> A dose diária total de linagliptina é igual a 5 mg

A redução média da HbA<sub>1c</sub> em relação ao início do estudo foi geralmente maior para doentes com valores de HbA<sub>1c</sub> superiores no início do estudo. Os efeitos nos lípidos plasmáticos foram, em geral, neutros. A redução do peso corporal com a associação de linagliptina e metformina foi semelhante à observada para a metformina isoladamente ou com o placebo; não existiu alteração no peso relativamente ao valor no início do estudo nos doentes com linagliptina isoladamente. A incidência de hipoglicemia foi semelhante em todos os grupos de tratamento (placebo 1,4%, linagliptina 5 mg 0%, metformina 2,1% e linagliptina 2,5 mg associada a metformina, duas vezes por dia, 1,4%).

Avaliou-se a eficácia e a segurança da linagliptina 2,5 mg, duas vezes por dia, *versus* 5 mg uma vez por dia em associação com a metformina, em doentes sem controlo glicémico adequado com metformina em monoterapia, num estudo controlado por placebo, em dupla ocultação, com uma duração de 12 semanas. A linagliptina 5 mg, uma vez por dia, e 2,5 mg duas vezes por dia, proporcionaram reduções da HbA<sub>1c</sub> significativas e comparáveis (IC: -0,07; 0,19) de -0,80% (relativamente ao valor de 7,98% no início do estudo) e de -0,74% (relativamente ao valor de 7,96% no início do estudo) relativamente ao placebo. A incidência de hipoglicemia observada em doentes tratados com linagliptina foi semelhante à do placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.

#### Linagliptina como complemento da terapêutica de associação com metformina e sulfonilureias

Foi realizado um estudo controlado com placebo, com uma duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e a segurança da linagliptina 5 mg em comparação com placebo, em doentes com a glicemia não adequadamente controlada com uma associação de metformina com uma sulfonilureia. A linagliptina mostrou melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub>, (variação de -0,62% em comparação com placebo) relativamente a uma HbA<sub>1c</sub> média de 8,14% no início do estudo. A linagliptina também demonstrou melhorias significativas em doentes que atingiram o objetivo de uma HbA<sub>1c</sub> < 7,0% (31,2% com a linagliptina *versus* 9,2% com o placebo) e também para a glicemia em jejum (GPJ), com uma redução de -12,7 mg/dl comparativamente com o placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.

#### Linagliptina como complemento da terapêutica de associação com metformina e empagliflozina

Nos doentes inadequadamente controlados com metformina e empagliflozina (10 mg [n = 247] ou 25 mg [n = 217]), o tratamento de 24 semanas com a terapêutica complementar com linagliptina 5 mg resultou em reduções médias ajustadas da HbA<sub>1c</sub> face ao valor de -0,53% no início do estudo (diferença significativa face ao complemento com placebo de -0,32% (IC 95% -0,52; -0,13)) e de -0,58% (diferença significativa face ao complemento com placebo de -0,47% [IC 95% -0,66; -0,28]) respetivamente. Uma proporção maior, estatisticamente significativa, de doentes com uma HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% no início do estudo e tratados com linagliptina 5 mg alcançaram o objetivo de uma HbA<sub>1c</sub> < 7% quando comparados com o placebo.

#### Linagliptina em associação com metformina e insulina

Foi realizado um estudo controlado por placebo, com uma duração de 24 semanas, para avaliar a eficácia e a segurança da linagliptina (5 mg uma vez por dia) associada à insulina, com ou sem metformina. Neste estudo, 83% dos doentes estavam a tomar metformina em associação com insulina. A linagliptina em associação com a metformina e insulina resultou em melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub> neste subgrupo, com uma alteração média ajustada de -0,68% (IC: -0,78; -0,57) relativamente ao valor no início do estudo (valor médio da HbA<sub>1c</sub> de 8,28% no início do estudo), em comparação com o placebo em associação com a metformina e a insulina. Não ocorreu uma alteração significativa do peso corporal em nenhum dos grupos em relação ao início do estudo.

### Dados de 24 meses de linagliptina como complemento da metformina em comparação com a glimepirida

Num estudo que comparou a eficácia e a segurança da adição de linagliptina 5 mg ou de glimepirida (dose média de 3 mg) em doentes sem controlo glicémico adequado com metformina em monoterapia, as reduções médias da HbA<sub>1c</sub> foram de -0,16% com a linagliptina (valor médio da HbA<sub>1c</sub> de 7,69% no início do estudo) e de -0,36% com a glimepirida (valor médio da HbA<sub>1c</sub> de 7,69% no início do estudo) com uma diferença média entre os tratamentos de 0,20% (IC 97,5%: 0,09; 0,299). A incidência de hipoglicemia no grupo da linagliptina (7,5%) foi significativamente menor do que no grupo da glimepirida (36,1%). Os doentes tratados com linagliptina mostraram uma redução média significativa do peso corporal relativamente ao início do estudo, em contraste com um aumento ponderal significativo nos doentes tratados com glimepirida (-1,39 *versus* +1,29 kg).

### Linagliptina como terapêutica complementar em idosos (idade ≥ 70 anos) com diabetes tipo 2

Avaliou-se a eficácia e a segurança da linagliptina em idosos (idade ≥ 70 anos) com diabetes tipo 2 num estudo em dupla ocultação com 24 semanas de duração. Os doentes receberam metformina e/ou sulfonilureia e/ou insulina como terapêutica de base. As doses da terapêutica antidiabética de base foram mantidas estáveis durante as primeiras 12 semanas, após as quais foram permitidos ajustes. A linagliptina proporcionou melhorias significativas da HbA<sub>1c</sub> (alteração de -0,64% comparativamente com o placebo, após 24 semanas) relativamente a uma HbA<sub>1c</sub> média de 7,8% no início do estudo. A linagliptina também mostrou melhorias significativas na glicemia plasmática em jejum (GPJ) comparativamente com o placebo. O peso corporal não diferiu significativamente entre os grupos.

Numa análise agrupada efetuada em doentes idosos (idade ≥ 70 anos) com diabetes tipo 2 (n= 183) que estavam a tomar simultaneamente metformina e insulina basal como terapêutica de base, a linagliptina em associação com a metformina e a insulina resultou em melhorias significativas nos parâmetros da HbA<sub>1c</sub>, com uma alteração média ajustada de -0,81% (IC: -1,01; -0,61) relativamente ao valor no início do estudo (valor médio da HbA<sub>1c</sub> de 8,13% no início do estudo) em comparação com o placebo em associação com a metformina e a insulina.

### Estudo de segurança cardiovascular e renal com linagliptina (CARMELINA)

O CARMELINA foi um estudo aleatorizado em 6979 doentes com diabetes tipo 2, com um risco CV aumentado evidenciado por antecedentes de doença macrovascular ou renal estabelecida, tratados com linagliptina 5 mg (3494) ou placebo (3485), em adição aos cuidados padrão com o objetivo de alcançar os padrões regionais de controlo da HbA<sub>1c</sub> e de fatores de risco CV e de doença renal. A população do estudo incluiu 1211 (17,4%) doentes com ≥ 75 anos de idade e 4348 (62,3%) doentes com compromisso renal. Aproximadamente 19% da população tinha uma TFGe de ≥ 45 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28% da população tinha uma TFGe de ≥ 30 a < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> e 15% tinha uma TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. A HbA<sub>1c</sub> média no início do estudo foi de 8,0%.

O estudo foi concebido para demonstrar a não inferioridade do parâmetro de avaliação final primário cardiovascular, composto por uma primeira ocorrência de morte cardiovascular ou um enfarte do miocárdio (EM) não fatal ou um AVC não fatal (3P-MACE). O parâmetro de avaliação final renal composto foi definido como morte renal ou doença renal terminal sustentada ou como uma redução sustentada de 40% ou mais da TFGe.

Após um seguimento mediano até 2,2 anos, a linagliptina, quando adicionada aos cuidados padrão, não aumentou o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* nem de acontecimentos com desfecho a nível renal. Não houve aumento do risco de hospitalização devido a insuficiência cardíaca, o qual foi um parâmetro de avaliação final adicional confirmado por adjudicação observado em comparação com os cuidados padrão sem linagliptina em doentes com diabetes tipo 2 (Tabela 4).

Tabela 4 Resultados cardiovasculares e renais por grupo de tratamento no estudo CARMELINA

	Linagliptina 5 mg		Placebo		Razão do risco
	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1000 PY*	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1000 PY*	(IC 95%)
Número de doentes	3494		3485		
Composto CV primário (morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Composto renal secundário (morte renal, DRT, diminuição sustentada de 40% na TFG <sub>e</sub> )	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalidade devida a todas as causas	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Morte CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalização devida a insuficiência cardíaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

\* PY=anos-doente

\*\* Teste de não inferioridade para demonstrar que a faixa superior do IC de 95% para a razão do risco é inferior a 1,3

Nas análises de progressão da albuminúria (alteração de normoalbuminúria para micro ou macroalbuminúria, ou de microalbuminúria para macroalbuminúria), a razão do risco estimada foi de 0,86 (IC 95%: 0,78; 0,95) para a linagliptina *versus* placebo.

#### Estudo de segurança cardiovascular com linagliptina (CAROLINA)

O CAROLINA foi um estudo aleatorizado em 6033 doentes com diabetes tipo 2 recente e um risco CV aumentado ou com complicações estabelecidas que foram tratados com linagliptina 5 mg (3023) ou glibeprida 1–4 mg (3010) em adição aos cuidados padrão (incluindo terapêutica de base com metformina em 83% dos doentes), com o objetivo de alcançar os padrões regionais de controlo da HbA<sub>1c</sub> e de fatores de risco CV. A média etária da população do estudo foi de 64 anos e incluiu 2030 (34%) doentes com ≥ 70 anos de idade. A população do estudo incluiu 2089 (35%) doentes com doença cardiovascular e 1130 (19%) doentes com compromisso renal com uma TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> no início do estudo. A HbA<sub>1c</sub> média no início do estudo foi de 7,15%.

O estudo foi desenhado para demonstrar a não inferioridade do parâmetro de avaliação final primário cardiovascular, composto pela primeira ocorrência de morte cardiovascular ou um enfarte do miocárdio (EM) não fatal ou um AVC não fatal (3P-MACE).

Após um seguimento mediano de 6,25 anos, a linagliptina, quando adicionada aos cuidados padrão, não aumentou o risco de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (Tabela 5) comparativamente com a glibeprida. Os resultados foram consistentes nos doentes tratados com ou sem metformina.

Tabela 5 Acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) e mortalidade por grupo de tratamento no estudo CAROLINA

	Linagliptina 5 mg		Glimepirida (1–4 mg)		Razão do risco (IC 95%)
	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1000 PY*	Número de indivíduos (%)	Taxa de incidência por 1000 PY*	
Número de doentes	3023		3010		
Composto CV primário (morte cardiovascular, EM não fatal, AVC não fatal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalidade por todas as causas	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Morte CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Hospitalização devida a insuficiência cardíaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

\* PY= anos-doente

\*\* Teste de não inferioridade para demonstrar que a faixa superior do IC de 95% para a razão do risco é inferior a 1,3

Durante todo o período de tratamento (tempo mediano em tratamento de 5,9 anos), a taxa de doentes com hipoglicemia moderada ou grave foi de 6,5% com a linagliptina *versus* 30,9% com a glimepirida, sendo que a hipoglicemia grave ocorreu em 0,3% dos doentes tratados com linagliptina *versus* 2,2% com glimepirida.

### Metformina

O estudo prospetivo aleatorizado (UKPDS) estabeleceu o benefício a longo prazo do controlo intensivo da glicemia na diabetes tipo 2. A análise dos resultados obtidos em doentes com excesso de peso tratados com metformina após o insucesso da dieta isoladamente demonstrou:

- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer complicação relacionada com a diabetes no grupo da metformina (29,8 acontecimentos/1000 doentes-ano) *versus* dieta isoladamente (43,3 acontecimentos/1000 doentes-ano),  $p= 0,0023$  e *versus* os grupos tratados com uma associação com sulfonilureia e insulina em monoterapia (40,1 acontecimentos/1000 doentes-ano),  $p= 0,0034$ ,
- uma redução significativa do risco absoluto de qualquer mortalidade relacionada com a diabetes: 7,5 acontecimentos/1000 doentes-ano com metformina, 12,7 acontecimentos/1000 doentes-ano com dieta isoladamente,  $p= 0,017$ ,
- uma redução significativa do risco absoluto de mortalidade global: 13,5 acontecimentos/1000 doentes-ano com metformina *versus* 20,6 acontecimentos/1000 doentes-ano com dieta isoladamente ( $p= 0,011$ ) e *versus* os grupos tratados com a associação com uma sulfonilureia e com insulina em monoterapia, 18,9 acontecimentos/1000 doentes-ano ( $p= 0,021$ ),
- uma redução significativa do risco absoluto de enfarte do miocárdio: 11 acontecimentos/1000 doentes-ano com metformina, 18 acontecimentos/1000 doentes-anos com dieta isoladamente, ( $p= 0,01$ ).

### População pediátrica

A eficácia e a segurança clínica de empagliflozina 10 mg com possível aumento da dose para 25 mg ou linagliptina 5 mg uma vez ao dia foram estudadas em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos com DMT2 num estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por placebo, de grupos paralelos (DINAMO) durante 26 semanas, com um período de extensão de segurança do tratamento ativo com dupla ocultação até 52 semanas. 91% dos doentes no estudo estavam a receber terapêutica de base com metformina como adjuvante da dieta e exercício. No início do estudo, a HbA<sub>1c</sub> média era de 8,03%. O tratamento com linagliptina 5 mg não proporcionou uma melhoria significativa da HbA<sub>1c</sub>. A diferença entre tratamentos em termos da alteração média ajustada da HbA<sub>1c</sub> após 26 semanas entre linagliptina e o placebo foi de 0,34% (IC de 95% -0,99; 0,30; p = 0,2935). A alteração média ajustada da HbA<sub>1c</sub> desde o início do estudo foi de 0,33% nos doentes tratados com linagliptina e de 0,68% nos doentes tratados com placebo (ver secção 4.2).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Os estudos de bioequivalência em indivíduos saudáveis demonstraram que os comprimidos da associação linagliptina/cloridrato de metformina de Jentaducto são bioequivalentes à coadministração de linagliptina e cloridrato de metformina em comprimidos individuais.

A administração de Jentaducto 2,5/1000 mg com alimentos não resultou em qualquer alteração na exposição global à linagliptina. Com a metformina não houve alteração da AUC, no entanto, o pico médio da concentração plasmática da metformina diminuiu 18% quando administrada com alimentos. Foi observado um atraso de 2 horas no tempo até ao pico da concentração plasmática da metformina quando administrada com alimentos. Não é provável que estas alterações sejam clinicamente significativas.

O seguinte texto reflete as propriedades farmacocinéticas das substâncias ativas individuais de Jentaducto.

### Linagliptina

A farmacocinética da linagliptina foi extensivamente caracterizada em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2. Após administração oral de uma dose de 5 mg a voluntários saudáveis ou a doentes, a linagliptina foi rapidamente absorvida, sendo as concentrações plasmáticas máximas (mediana da T<sub>max</sub>) atingidas 1,5 horas após a administração.

As concentrações plasmáticas da linagliptina diminuem de forma trifásica, com uma semivida terminal longa (a semivida terminal da linagliptina é superior a 100 horas), o que está relacionado sobretudo com a ligação forte e saturável da linagliptina à DPP-4, não contribuindo para a acumulação da substância ativa. A semivida efetiva para acumulação da linagliptina, determinada a partir da administração oral de doses múltiplas de 5 mg de linagliptina, é de cerca de 12 horas. Após a administração de 5 mg de linagliptina uma vez por dia, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas pela terceira dose. A AUC plasmática da linagliptina aumentou cerca de 33% após a administração de doses de 5 mg no estado estacionário comparativamente com a primeira dose. Os coeficientes de variação intraindividual e interindividual da AUC da linagliptina foram pequenos (12,6% e 28,5%, respetivamente). Devido à ligação da linagliptina à DPP-IV, dependente da concentração, a farmacocinética da linagliptina baseada na exposição total não é linear; na verdade, a AUC plasmática total da linagliptina aumentou menos do que proporcionalmente à dose, enquanto que a AUC não ligada aumenta de forma aproximadamente proporcional à dose. No geral, a farmacocinética da linagliptina foi semelhante em indivíduos saudáveis e em doentes com diabetes tipo 2.

### *Absorção*

A biodisponibilidade absoluta da linagliptina é de cerca de 30%. A coadministração de linagliptina com alimentos (uma refeição rica em gorduras) prolongou o tempo até à C<sub>max</sub> em 2 horas e diminuiu a C<sub>max</sub> em 15%, mas não se observou qualquer influência sobre a AUC<sub>0-72 h</sub>. Não é de esperar qualquer

efeito clinicamente relevante das alterações da  $C_{max}$  e  $T_{max}$ ; por conseguinte, a linagliptina pode ser administrada com ou sem alimentos.

#### *Distribuição*

Devido à ligação aos tecidos, o volume de distribuição médio aparente no estado estacionário, após a administração intravenosa de uma dose única de 5 mg de linagliptina a indivíduos saudáveis, é de cerca de 1110 litros, o que mostra que a linagliptina se distribui extensamente pelos tecidos. A ligação da linagliptina às proteínas do plasma humano depende da concentração, diminuindo de cerca de 99% a 1 nmol/l para 75–89% a  $\geq 30$  nmol/l, o que reflete a saturação da ligação à DPP-4 com o aumento da concentração da linagliptina. Com concentrações elevadas, onde existe uma saturação total da DPP-4, 70–80% da linagliptina estava ligada a outras proteínas plasmáticas que não a DPP-4, pelo que 20–30% se encontrava sob a forma livre no plasma.

#### *Biotransformação*

Após uma dose oral de 10 mg de [ $^{14}$ C] linagliptina, cerca de 5% da radioatividade foi excretada na urina. O metabolismo tem um papel secundário na eliminação da linagliptina. Foi detetado um metabolito principal com uma exposição relativa de 13,3% da linagliptina no estado estacionário; verificou-se que este é farmacologicamente inativo e, por isso, não contribui para a atividade que a linagliptina tem de inibição da DPP-4 no plasma.

#### *Eliminação*

Após a administração de uma dose oral de [ $^{14}$ C] linagliptina a indivíduos saudáveis, cerca de 85% da radioatividade administrada foi eliminada nas fezes (80%) ou na urina (5%) até 4 dias após a administração da dose. A depuração renal no estado estacionário foi de cerca de 70 ml/min.

#### *Compromisso renal*

Em condições de estado estacionário, a exposição à linagliptina em doentes com compromisso renal ligeiro foi comparável à dos indivíduos saudáveis. Em doentes com compromisso renal moderado, observou-se um aumento moderado da exposição de cerca de 1,7 vezes em comparação com os indivíduos de controlo. A exposição em doentes com DMT2 e insuficiência renal grave foi cerca de 1,4 vezes maior do que em doentes com DMT2 e função renal normal. As previsões da AUC da linagliptina no estado estacionário em doentes com DRT sugeriram uma exposição comparável à dos doentes com compromisso renal moderado ou grave. Além disso, não é de esperar que a linagliptina seja eliminada em grau significativo, do ponto de vista terapêutico, por hemodiálise ou diálise peritoneal. Não é recomendado o ajuste da dose de linagliptina em doentes com compromisso renal; consequentemente, a linagliptina pode ser continuada em comprimidos como entidade única, na mesma dose diária total de 5 mg, se Jentaduetto for descontinuado devido a evidências de compromisso renal.

#### *Compromisso hepático*

Em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (segundo a classificação da escala de Child-Pugh), a AUC média e a  $C_{max}$  da linagliptina foram semelhantes às observadas em controlos saudáveis correspondentes, após a administração de doses múltiplas de 5 mg de linagliptina.

#### *Índice de Massa Corporal (IMC)*

O índice de massa corporal não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base numa análise farmacocinética populacional de dados de Fase I e de Fase II. Os ensaios clínicos realizados antes da autorização de introdução no mercado foram realizados com um IMC máximo de 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Sexo*

O sexo não teve qualquer efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina com base numa análise farmacocinética de dados populacionais de Fase I e de Fase II.

#### *Idosos*

A idade não teve qualquer impacto clinicamente relevante sobre a farmacocinética da linagliptina, com base numa análise farmacocinética de dados populacionais de Fase I e de Fase II. Os idosos (65 a

80 anos; o doente mais idoso tinha 78 anos) apresentaram concentrações plasmáticas de linagliptina comparáveis às dos indivíduos mais novos. As concentrações mínimas de linagliptina também foram aferidas em idosos (idade  $\geq 70$  anos) com diabetes tipo 2, num estudo de fase III, com uma duração de 24 semanas. Neste estudo, as concentrações de linagliptina encontravam-se dentro do intervalo de valores anteriormente observados em doentes mais jovens com diabetes tipo 2.

#### *População pediátrica*

Um estudo pediátrico de Fase II examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica de 1 mg e 5 mg de linagliptina em crianças e adolescentes com  $\geq 10$  a  $< 18$  anos de idade com diabetes *mellitus* tipo 2. As respostas farmacocinéticas e farmacodinâmicas observadas foram consistentes com as que foram observadas em indivíduos adultos. A linagliptina 5 mg revelou superioridade sobre 1 mg, no que diz respeito à inibição mínima da DPP-4 (72% vs. 32%,  $p=0,0050$ ), e uma redução numericamente superior no que diz respeito à alteração média ajustada da HbA<sub>1c</sub> (-0,63% vs. -0,48%, n.s.) em relação ao início do estudo. Dada a natureza limitada do conjunto de dados, os resultados devem ser interpretados com precaução.

Um estudo pediátrico de Fase III examinou a farmacocinética e a farmacodinâmica (alteração da HbA<sub>1c</sub> em relação ao início do estudo) de linagliptina 5 mg em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 10 e 17 anos com diabetes *mellitus* tipo 2. A relação exposição-resposta observada foi geralmente comparável entre os doentes pediátricos e os doentes adultos, no entanto, com um menor efeito estimado do fármaco nas crianças. A administração oral de linagliptina resultou numa exposição dentro do intervalo observado em doentes adultos. As concentrações mínimas da média geométrica observadas e as concentrações da média geométrica 1,5 horas após a administração (representando uma concentração rondando a  $t_{max}$ ) no estado estacionário foram de 4,30 nmol/l e 12,6 nmol/l, respetivamente. As concentrações plasmáticas correspondentes em doentes adultos foram de 6,04 nmol/l e 15,1 nmol/l.

#### *Raça*

A raça não teve qualquer efeito óbvio sobre as concentrações plasmáticas da linagliptina, com base numa análise composta dos dados farmacocinéticos disponíveis, que incluía doentes de origem caucasiana, hispânica, africana e asiática. Observaram-se também características farmacocinéticas da linagliptina semelhantes em estudos dedicados de fase I em voluntários saudáveis japoneses, chineses e caucasianos e em doentes diabéticos tipo 2 afro-americanos.

#### Metformina

##### *Absorção*

Após uma dose oral de metformina, a  $T_{max}$  é atingida em 2,5 horas. A biodisponibilidade absoluta de um comprimido de 500 mg ou 850 mg de cloridrato de metformina é de aproximadamente 50–60% em indivíduos saudáveis. Após uma dose oral, a fração não absorvida recuperada nas fezes foi de 20–30%.

Após a administração oral, a absorção do cloridrato de metformina é saturável e incompleta. Presume-se que a farmacocinética da absorção do cloridrato de metformina não seja linear.

Com as doses de cloridrato de metformina e regimes posológicos recomendados, as concentrações plasmáticas no estado estacionário são atingidas em 24 a 48 h e são, geralmente, inferiores a 1 micrograma/ml. Em ensaios clínicos controlados, os níveis plasmáticos máximos de cloridrato de metformina ( $C_{max}$ ) não excederam 5 microgramas/ml, mesmo nas doses máximas.

Os alimentos reduzem o grau e atrasam ligeiramente a absorção do cloridrato de metformina. Após a administração de uma dose de 850 mg, observou-se um pico da concentração plasmática 40% menor, uma redução de 25% da AUC (área sob a curva) e um prolongamento de 35 minutos do tempo até ao pico da concentração plasmática. Desconhece-se a relevância clínica destas diminuições.

##### *Distribuição*

A ligação às proteínas plasmáticas é insignificante. O cloridrato de metformina distribui-se pelos eritrócitos. O pico sanguíneo é inferior ao pico plasmático e regista-se aproximadamente ao mesmo

tempo. Os eritrócitos, muito provavelmente, representam um compartimento de distribuição secundário. O volume de distribuição (Vd) médio variou entre 63 e 276 l.

#### *Biotransformação*

O cloridrato de metformina é excretado sob a forma inalterada na urina. Não foram identificados quaisquer metabolitos no ser humano.

#### *Eliminação*

A depuração renal do cloridrato de metformina é > 400 ml/min, indicando que o cloridrato de metformina é eliminado por filtração glomerular e secreção tubular. Após uma dose oral, a semivida de eliminação terminal aparente é de, aproximadamente, 6,5 horas.

Nos casos em que a função renal se encontra diminuída, a redução da depuração renal é proporcional à da creatinina, pelo que a semivida de eliminação é prolongada, dando origem a um aumento dos níveis plasmáticos do cloridrato de metformina.

#### *População pediátrica*

Estudo de dose única: após doses únicas de 500 mg de cloridrato de metformina, os doentes pediátricos demonstraram um perfil farmacocinético semelhante ao que é observado em adultos saudáveis.

Estudo de doses múltiplas: os dados restringem-se a um estudo. Após doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 7 dias, em doentes pediátricos, a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a exposição sistémica (AUC<sub>0-t</sub>) diminuíram cerca de 33% e 40%, respetivamente, em comparação com adultos diabéticos que receberam doses repetidas de 500 mg, duas vezes por dia, durante 14 dias. Como a dose é ajustada individualmente com base no controlo glicémico, este facto tem uma relevância clínica limitada.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

#### Linagliptina com metformina

Foram realizados estudos de toxicidade geral em ratos, com uma duração de até 13 semanas, com a coadministração de linagliptina e metformina. A única interação observada entre a linagliptina e a metformina foi uma redução do aumento de peso corporal. Não foi observada qualquer outra toxicidade adicional resultante da associação da linagliptina com a metformina, com níveis de exposição da AUC até 2 e 23 vezes a exposição humana, respetivamente.

Um estudo de desenvolvimento embriofetal em ratos fêmea grávidas não indicou efeitos teratogénicos atribuíveis à coadministração de linagliptina e metformina, com níveis de exposição da AUC até 4 e 30 vezes a exposição humana, respetivamente.

#### Linagliptina

O fígado, rins e trato gastrointestinal são os principais órgãos-alvo de toxicidade em ratinhos e ratos com doses repetidas de linagliptina superiores a 300 vezes as doses de exposição humana.

Foram observados efeitos sobre os órgãos reprodutores, a tiroide e os órgãos linfóides de ratos com doses mais de 1500 vezes superiores às doses de exposição humana. Observaram-se fortes reações pseudoalérgicas em cães com doses médias, que causaram alterações cardiovasculares secundárias, consideradas específicas dos cães. O fígado, os rins, o estômago, os órgãos reprodutores, o timo, o baço e os nódulos linfáticos foram os órgãos-alvo de toxicidade em macacos cinomólgos com uma exposição mais de 450 vezes superior à exposição humana. A irritação do estômago foi o principal indício nestes macacos com uma exposição 100 vezes superior à humana.

A linagliptina e o seu principal metabolito não mostraram potencial genotóxico.

Estudos de carcinogenicidade oral com a duração de 2 anos, em ratos e ratinhos, não revelaram evidências de carcinogenicidade em ratos nem em ratinhos macho. A incidência significativamente mais elevada de linfoma maligno apenas em ratinhos fêmea, com a dose máxima (> 200 vezes a exposição humana), não é considerada relevante para os seres humanos (explicação: não está

relacionada com o tratamento, devendo-se a uma incidência de base altamente variável). Com base nestes estudos, não há razões para preocupação relativa à carcinogenicidade em seres humanos.

O NOAEL relativo à fertilidade, desenvolvimento precoce do embrião e teratogenicidade em ratos foi definido como sendo > 900 vezes superior à exposição humana. O NOAEL relativo à toxicidade materna, do embriofetal e das crias em ratos foi 49 vezes superior à exposição humana. Não se observaram efeitos teratogênicos em coelhos com níveis > 1000 vezes superiores à exposição humana. Foi deduzido um NOAEL de 78 vezes a exposição humana a partir da toxicidade embriofetal em coelhos e, para a toxicidade materna, o NOAEL foi 2,1 vezes a exposição humana. Considera-se, por isso, improvável que a linagliptina afete a reprodução com a exposição terapêutica em seres humanos.

#### Metformina

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Arginina

Copovidona

Estearato de magnésio

Amido de milho

Sílica coloidal anidra

#### Jentadueto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

##### *Película de revestimento*

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Propilenoglicol

#### Jentadueto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

##### *Película de revestimento*

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Talco

Óxido de ferro vermelho (E172)

Propilenoglicol

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

### Blister

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### Frasco

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

- Apresentações de 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 e 120 × 1 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas de 120 (2 embalagens de 60 × 1), 180 (2 embalagens de 90 × 1), 180 (3 embalagens de 60 × 1) e 200 (2 embalagens de 100 × 1) comprimidos revestidos por película em blisters unidose perfurados, constituídos por uma folha de cobertura de alumínio e uma folha formada de PVC/PCTFE/PVC.
- Frasco de polietileno de alta densidade (PEAD) com tampa de rosca em plástico, um revestimento vedante (laminado de película de alumínio-poliéster) e um exsicante de gel de sílica. Apresentações de 14, 60 e 180 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película

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

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película

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

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de julho de 2012

Data da última renovação: 22 de março de 2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM PARA BLISTERS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
linagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 × 1 comprimidos revestidos por película  
14 × 1 comprimidos revestidos por película  
28 × 1 comprimidos revestidos por película  
30 × 1 comprimidos revestidos por película  
56 × 1 comprimidos revestidos por película  
60 × 1 comprimidos revestidos por película  
84 × 1 comprimidos revestidos por película  
90 × 1 comprimidos revestidos por película  
98 × 1 comprimidos revestidos por película  
100 × 1 comprimidos revestidos por película  
120 × 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

jentaduetto 2,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimidos  
linagliptina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logótipo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGENS MÚLTIPLAS – EMBALAGEM INTERMÉDIA SEM BLUE BOX –  
2,5 mg/850 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
linagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 × 1 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

90 × 1 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

100 × 1 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

jentaduetto 2,5 mg/850 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****RÓTULO DO INVÓLUCRO EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA – REVESTIDA POR PELÍCULA TRANSPARENTE – INCLUINDO BLUE BOX – 2,5 mg/850 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
linagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla incluindo 2 embalagens, cada uma contendo 60 × 1 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla incluindo 2 embalagens, cada uma contendo 90 × 1 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla incluindo 2 embalagens, cada uma contendo 100 × 1 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla incluindo 3 embalagens, cada uma contendo 60 × 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

jentaducto 2,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM PARA BLISTERS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
linagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

10 × 1 comprimidos revestidos por película  
14 × 1 comprimidos revestidos por película  
28 × 1 comprimidos revestidos por película  
30 × 1 comprimidos revestidos por película  
56 × 1 comprimidos revestidos por película  
60 × 1 comprimidos revestidos por película  
84 × 1 comprimidos revestidos por película  
90 × 1 comprimidos revestidos por película  
98 × 1 comprimidos revestidos por película  
100 × 1 comprimidos revestidos por película  
120 × 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

jentaduetto 2,5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg comprimidos  
linagliptina/cloridrato de metformina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Boehringer Ingelheim (Logótipo)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**EMBALAGENS MÚLTIPLAS – EMBALAGEM INTERMÉDIA SEM BLUE BOX –  
2,5 mg/1000 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
linagliptina/cloridrato de metformina

### **2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

### **3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

### **4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

60 × 1 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

90 × 1 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

100 × 1 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

### **5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

### **6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

### **7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

### **8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

### **9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

jentaducto 2,5 mg/1000 mg

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****RÓTULO DO INVÓLUCRO EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA – REVESTIDA POR PELÍCULA TRANSPARENTE – INCLUINDO BLUE BOX – 2,5 mg/1000 mg COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
linagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Embalagem múltipla incluindo 2 embalagens, cada uma contendo 60 × 1 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla incluindo 2 embalagens, cada uma contendo 90 × 1 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla incluindo 2 embalagens, cada uma contendo 100 × 1 comprimidos revestidos por película

Embalagem múltipla incluindo 3 embalagens, cada uma contendo 60 × 1 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

jentaducto 2,5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM E RÓTULO – FRASCO DE PEAD (17 E 18 APLICÁVEIS APENAS À CARTONAGEM)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película  
linagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
180 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/780/012 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/12/780/013 60 comprimidos revestidos por película  
EU/1/12/780/014 180 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

jentaducto 2,5 mg/850 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**CARTONAGEM E RÓTULO – FRASCO DE PEAD (17 E 18 APLICÁVEIS APENAS À CARTONAGEM)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película  
linagliptina/cloridrato de metformina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém 2,5 mg de linagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

14 comprimidos revestidos por película  
60 comprimidos revestidos por película  
180 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/780/026 14 comprimidos revestidos por película  
EU/1/12/780/027 60 comprimidos revestidos por película  
EU/1/12/780/028 180 comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

jentaducto  
2,5 mg/1000 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Jentaduetto 2,5 mg / 850 mg comprimidos revestidos por película**  
**Jentaduetto 2,5 mg / 1000 mg comprimidos revestidos por película**  
linagliptina/cloridrato de metformina

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Jentaduetto e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Jentaduetto
3. Como tomar Jentaduetto
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Jentaduetto
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Jentaduetto e para que é utilizado**

O nome do seu comprimido é Jentaduetto. Contém duas substâncias ativas diferentes: linagliptina e metformina.

- A linagliptina pertence a uma classe de medicamentos chamados inibidores da DPP-4 (inibidores da dipeptidil peptidase 4).
- A metformina pertence a uma classe de medicamentos chamada biguanidas.

### **Como funciona Jentaduetto**

As duas substâncias ativas funcionam em conjunto para controlar os níveis elevados de açúcar no sangue em doentes adultos com uma forma de diabetes chamada “diabetes *mellitus* tipo 2”.

Conjuntamente com a dieta e exercício, este medicamento ajuda a melhorar os níveis e efeitos da insulina após a refeição e reduz a quantidade de açúcar produzida pelo seu corpo.

Este medicamento pode ser usado isoladamente ou com outros medicamentos para a diabetes, como as sulfonilureias, empagliflozina ou insulina.

### **O que é a diabetes tipo 2?**

A diabetes tipo 2 é uma doença na qual o seu corpo não produz insulina suficiente e a insulina que o seu corpo produz não funciona tão bem como deveria. O seu corpo pode também produzir demasiado açúcar. Quando isto acontece, o açúcar (glucose) acumula-se no sangue. Tal pode levar a problemas médicos graves, como doenças cardíacas, doenças renais, cegueira e amputação.

### **2. O que precisa de saber antes de tomar Jentaduetto**

#### **Não tome Jentaduetto**

- se tem alergia à linagliptina ou à metformina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem uma função renal gravemente reduzida.

- se tem diabetes não controlada, com por exemplo, hiperglicemia grave (glucose elevada no sangue), náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso rápida, acidose láctica (ver “Risco de acidose láctica” abaixo) ou cetoacidose. A cetoacidose é um problema que ocorre quando substâncias chamadas “corpos cetônicos” se acumulam no sangue, podendo provocar pré-coma diabético. Os sintomas incluem dor de estômago, respiração rápida e profunda, sonolência ou aparecimento no hálito de um cheiro frutado invulgar.
- se alguma vez tiver estado em pré-coma diabético;
- se tem uma infecção grave como, por exemplo, uma infecção que afeta os pulmões, o sistema brônquico ou os rins. As infecções graves podem provocar problemas renais, levando ao risco de sofrer acidose láctica (ver “Advertências e precauções”).
- se o seu corpo tiver perdido bastante água (desidratação), p. ex., devido a diarreia prolongada ou grave, ou se tiver vomitado várias vezes seguidas. A desidratação pode provocar problemas nos rins, levando ao risco de sofrer acidose láctica (ver “Advertências e precauções”).
- se está a receber tratamento para a insuficiência cardíaca aguda ou se teve recentemente um ataque cardíaco, se tem problemas graves de circulação (como “choque”) ou se tem dificuldades respiratórias. Estas situações podem fazer com que o oxigénio não seja transportado para os tecidos, levando ao risco de sofrer acidose láctica (ver “Advertências e precauções”).
- se tem problemas de fígado.
- se consome álcool em excesso, quer diariamente quer ocasionalmente (ver secção “Jentaduetto com álcool”).

Não tome Jentaduetto se qualquer uma das situações acima indicadas se aplica a si. Em caso de dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Jentaduetto

- se tem diabetes tipo 1 (o seu corpo não produz insulina). Jentaduetto não deve ser utilizado para tratar esta doença.
- se está a tomar insulina ou um medicamento antidiabético conhecido por “sulfonilureia”, o seu médico poderá querer diminuir a sua dose de insulina ou de sulfonilureia quando tomar qualquer um deles juntamente com Jentaduetto, para evitar níveis de açúcar baixos no sangue (hipoglicemia).
- se sofrer ou tiver sofrido de uma doença do pâncreas

Se tiver sintomas de pancreatite aguda, como dor abdominal intensa e persistente, deve consultar o seu médico.

A formação de bolhas na pele pode ser um sinal de uma doença chamada penfigoide bolhoso. Caso surjam estas bolhas, o médico pode dizer-lhe para parar de tomar Jentaduetto.

Caso tenha dúvidas se alguma destas situações se aplica a si, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar Jentaduetto.

Os problemas de pele são uma complicação frequente da diabetes. É aconselhável seguir as recomendações do seu médico ou enfermeiro sobre os cuidados a ter com a pele e com os pés.

### **Risco de acidose láctica.**

Devido ao componente metformina, Jentaduetto pode causar uma complicação muito rara, mas muito grave chamada acidose láctica, particularmente se os seus rins não estiverem a funcionar bem. O risco de sofrer acidose láctica aumenta também em caso de diabetes não controlada, infecção grave, jejum prolongado ou consumo de álcool, desidratação (ver mais informações abaixo), problemas de fígado e quaisquer problemas médicos em que uma zona do corpo receba menos oxigénio (como nas doenças graves e agudas do coração).

Se alguma destas situações se aplica a si, fale com o seu médico para obter mais indicações

**Pare de tomar Jentaduetto durante um curto intervalo de tempo, se tiver algum problema que possa estar associado a desidratação** (uma grande perda de líquidos), tal como vômitos graves,

diarreia, febre, exposição ao calor ou se beber menos líquidos do que o normal. Fale com o seu médico para obter mais indicações.

**Pare de tomar Jentaduetto e contacte imediatamente um médico ou o hospital mais próximo se tiver um ou mais sintomas de acidose láctica,** pois este problema pode levar a coma.

Os sintomas de acidose láctica incluem:

- vômitos
- dor de estômago (dor abdominal)
- câibras musculares
- sensação de mal-estar geral, com grande cansaço
- dificuldade em respirar
- diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos cardíacos

A acidose láctica é uma emergência médica e tem de ser tratada no hospital.

Se necessitar de efetuar uma grande cirurgia, tem de parar de tomar Jentaduetto durante a intervenção e por algum tempo depois desta. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir com o seu tratamento com Jentaduetto.

Durante o tratamento com Jentaduetto, o seu médico irá verificar o funcionamento dos seus rins, pelo menos, uma vez por ano ou com mais frequência, se for idoso, e/ou se os seus rins estiverem a funcionar pior.

### **Crianças e adolescentes**

Este medicamento não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos. Não é eficaz em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 10 e os 17 anos de idade.

Desconhece-se se este medicamento é seguro e eficaz quando utilizado em crianças com menos de 10 anos de idade.

### **Outros medicamentos e Jentaduetto**

Se necessitar de levar uma injeção na corrente sanguínea com um meio de contraste que contenha iodo, por exemplo, no contexto de uma radiografia ou cintigrafia, tem de parar de tomar Jentaduetto antes ou no momento da injeção. O seu médico decidirá quando tem de parar e quando prosseguir com o seu tratamento com Jentaduetto.

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Pode necessitar de análises mais frequentes da glucose no sangue e da função renal, ou o seu médico pode necessitar de ajustar a dosagem de Jentaduetto. É especialmente importante mencionar o seguinte:

- medicamentos que aumentam a produção de urina (diuréticos)
- medicamentos utilizados para tratar a dor e a inflamação (AINE e inibidores da COX-2, tais como o ibuprofeno e o celecoxib)
- determinados medicamentos para o tratamento da tensão arterial elevada (inibidores da ECA e antagonistas do recetor da angiotensina II)
- medicamentos que podem alterar a quantidade de metformina no seu sangue, especialmente se tiver uma função renal diminuída (como o verapamilo, rifampicina, cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib, olaparib).
- carbamazepina, fenobarbital ou fenitoína. Estes podem ser utilizados para controlar crises epilépticas (convulsões) ou dor crónica.
- rifampicina. É um antibiótico utilizado para tratar infeções tais como tuberculose.
- medicamentos utilizados no tratamento de doenças que envolvam inflamação, como a asma e a artrite (corticosteroides).
- broncodilatadores ( $\beta$ -simpaticomiméticos) para o tratamento da asma brônquica.
- medicamentos contendo álcool.

### **Jentaduetto com álcool**

Evite o consumo excessivo de álcool enquanto estiver a tomar Jentaduetto, uma vez que tal pode aumentar o risco de acidose láctica (ver a secção “Advertências e precauções”).

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não deve utilizar Jentaduetto se estiver grávida. Não se sabe se este medicamento é prejudicial para o feto (bebé que ainda não nasceu).

A metformina passa para o leite materno em pequenas quantidades. Desconhece-se se a linagliptina passa para o leite materno. Consulte o seu médico se pretende amamentar durante a toma deste medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de Jentaduetto sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

No entanto, a toma de Jentaduetto em associação com medicamentos chamados sulfonilureias ou com insulina pode causar níveis de açúcar no sangue demasiado baixos (hipoglicemia), o que poderá afetar a sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas ou realizar trabalhos sem base de segurança.

## **3. Como tomar Jentaduetto**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Quantidade a tomar**

A quantidade de Jentaduetto que irá tomar varia consoante a sua doença e as doses de metformina e/ou comprimidos individuais de linagliptina e metformina que toma atualmente. O seu médico irá dizer-lhe a dose exata a tomar deste medicamento.

### **Como tomar este medicamento**

- um comprimido duas vezes por dia, por via oral, na dose receitada pelo seu médico.
- às refeições para reduzir a probabilidade de sentir desconforto no estômago.

Não deve exceder a dose diária máxima recomendada de 5 mg de linagliptina e 2000 mg de cloridrato de metformina.

Continue a tomar Jentaduetto enquanto o seu médico lho receitar para que possa continuar a ajudar a controlar os seus níveis de açúcar no sangue. O seu médico pode prescrever-lhe este medicamento juntamente com outro medicamento antidiabético oral ou com insulina. Lembre-se de tomar todos os medicamentos conforme indicado pelo seu médico para obter os melhores resultados para a sua saúde.

Deve continuar com a sua dieta durante o tratamento com Jentaduetto e procurar que a sua ingestão de hidratos de carbono seja uniformemente distribuída ao longo do dia. Se tem excesso de peso, mantenha a sua dieta hipocalórica, conforme indicado. É improvável que este medicamento isoladamente provoque níveis anormalmente baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia). Quando Jentaduetto é utilizado com uma sulfonilureia ou com insulina, podem ocorrer níveis baixos de açúcar no sangue e o seu médico pode reduzir a dose da sulfonilureia ou de insulina.

### **Se tomar mais Jentaduetto do que deveria**

Se tomar mais comprimidos de Jentaduetto do que deveria, pode sofrer acidose láctica. Os sintomas da acidose láctica são inespecíficos, incluindo enjoos e vômitos, dores de estômago com câibras musculares, sensação geral de indisposição com um cansaço intenso e dificuldade em respirar. Os outros sintomas são a diminuição da temperatura do corpo e dos batimentos do coração. **Se isto lhe**

**acontecer, pode necessitar de tratamento hospitalar imediato, pois a acidose láctica pode provocar coma. Pare imediatamente de tomar este medicamento e contacte logo um médico ou o hospital mais próximo (ver secção 2). Leve a embalagem do medicamento consigo.**

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Jentaduetto**

Se se esquecer de tomar uma dose, tome-a assim que se lembrar. No entanto, se estiver quase na hora de tomar a dose seguinte, tome apenas essa. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Nunca tome duas doses ao mesmo tempo (de manhã ou à noite).

#### **Se parar de tomar Jentaduetto**

Continue a tomar Jentaduetto até que o seu médico lhe diga para parar. Isto ajuda a manter o açúcar no seu sangue sob controlo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Alguns sintomas necessitam de cuidados médicos imediatos**

Deve parar de tomar Jentaduetto e consultar imediatamente o seu médico, se apresentar os seguintes sintomas de açúcar baixo no sangue (hipoglicemia): tremor, suores, ansiedade, visão turva, formigueiro nos lábios, palidez, alteração de humor ou confusão. A hipoglicemia (cuja frequência é muito frequente [pode afetar mais de 1 em 10 pessoas]) é um efeito indesejável conhecido da associação de Jentaduetto com uma sulfonilureia e da associação de Jentaduetto com insulina.

Jentaduetto pode causar um efeito indesejável muito raro (pode afetar até 1 utilizador em cada 10 000), mas muito grave, chamado acidose láctica (ver secção “Advertências e precauções”). Se isto acontecer, **tem de parar de tomar Jentaduetto e contactar imediatamente um médico ou o hospital mais próximo**, pois a acidose láctica pode provocar coma.

Alguns doentes apresentaram inflamação do pâncreas (pancreatite; frequência rara, pode afetar até 1 em 1000 pessoas).

PARE de tomar Jentaduetto e entre imediatamente em contacto com um médico se notar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- Dores muito fortes e persistentes no abdómen (na zona do estômago) que poderão estender-se até às suas costas, assim como náuseas e vômitos, já que podem ser sinais de inflamação do pâncreas (pancreatite).

#### **Outros efeitos adversos de Jentaduetto incluem:**

Alguns doentes tiveram reações alérgicas (cuja frequência é rara), as quais podem ser graves, incluindo pieira, falta de ar (hiperreatividade brônquica; cuja frequência é pouco frequente [pode afetar até 1 em 100 pessoas]). Alguns doentes apresentaram erupção na pele (cuja frequência é pouco frequente), urticária (cuja frequência é rara), e inchaço da face, lábios, língua e garganta, que podem causar dificuldade em respirar ou engolir (angioedema; cuja frequência é rara). Se apresentar algum dos sinais de doença acima descritos, pare de tomar Jentaduetto e consulte o seu médico imediatamente. O seu médico pode prescrever-lhe um medicamento para o tratamento da reação alérgica e um medicamento diferente para a diabetes.

Alguns doentes apresentaram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto estavam a tomar Jentaduetto:

- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): diarreia, aumento das enzimas no sangue (aumento da lipase), sensação de enjoo (náuseas)
- Pouco frequentes: inflamação do nariz ou garganta (nasofaringite), tosse, perda de apetite (diminuição do apetite), vômitos, aumento das enzimas no sangue (aumento da amilase) comichão (prurido).
- Raros: formação de bolhas na pele (penfigoide bolhoso).

Alguns doentes tiveram os seguintes efeitos indesejáveis enquanto estava a tomar Jentaduetto com insulina

- Pouco frequentes: alterações da função do fígado, prisão de ventre

#### **Efeitos indesejáveis da metformina quando tomada isoladamente, não descritos com Jentaduetto:**

- Muito frequentes: dor abdominal.
- Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): sabor metálico (alteração do paladar), níveis de vitamina B12 no sangue diminuídos ou baixos (os sintomas poderão incluir cansaço extremo (fadiga), língua vermelha e dorida (glossite), formiguiços (parestesia) ou pele pálida ou amarela). O seu médico poderá marcar algumas análises para determinar a causa dos seus sintomas, uma vez que alguns destes poderão também ser causados pela diabetes ou deverem-se a outros problemas de saúde não relacionados.
- Muito raros (podem afetar até 1 em 10 000 pessoas): hepatite (um problema no fígado), reações na pele como vermelhidão na pele (eritema).

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Jentaduetto**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister, frasco e cartonagem após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Blisters: Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Frasco: Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou apresenta sinais visíveis de deterioração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Jentaduetto**

- As substâncias ativas são a linagliptina e o cloridrato de metformina.

- Cada comprimido revestido por película de Jentadueto 2,5 mg/850 mg contém 2,5 mg de linagliptina e 850 mg de cloridrato de metformina.
- Cada comprimido revestido por película de Jentadueto 2,5 mg/1000 mg contém 2,5 mg de linagliptina e 1000 mg de cloridrato de metformina.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: arginina, copovidona, estearato de magnésio, amido de milho, sílica coloidal anidra.
  - Película de revestimento: hipromelose, dióxido de titânio (E171), talco, propilenoglicol. Jentadueto 2,5 mg/850 mg comprimidos revestidos por película contém também: óxido de ferro vermelho (E172) e óxido de ferro amarelo (E172). Jentadueto 2,5 mg/1000 mg comprimidos revestidos por película contém também: óxido de ferro vermelho (E172).

### **Qual o aspeto de Jentadueto e conteúdo da embalagem**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg são comprimidos revestidos por película (comprimidos), cor-de-laranja claro, ovais, biconvexos. Têm gravado “D2/850” numa face e o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra face.

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg são comprimidos revestidos por película (comprimidos), cor-de-rosa claro, ovais, biconvexos. Têm gravado “D2/1000” numa face e o logótipo da Boehringer Ingelheim na outra face.

Jentadueto está disponível em blisteres unidose perfurados com 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 e 120 × 1 comprimidos revestidos por película e embalagens múltiplas contendo 120 × 1 (2 embalagens de 60 × 1), 180 × 1 (2 embalagens de 90 × 1), 180 × 1 (3 embalagens de 60 × 1) e 200 × 1 (2 embalagens de 100 × 1) comprimidos revestidos por película.

Jentadueto está também disponível em frascos de plástico com tampa de rosca em plástico e um excicante de gel de sílica. Os frascos contêm 14, 60 ou 180 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações no seu país.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
 Göllstraße 1  
 84529 Tittmoning  
 Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**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 București  
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

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.