

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Jentadueto 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodorku.

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Owalna, obustronnie wypukła, jasnopomarańczowa tabletka powlekana o wymiarach 19,2 mm x 9,4 mm z wytłoczonym napisem „D2/850” na jednej stronie oraz logo firmy na drugiej stronie.

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Owalna, obustronnie wypukła, jasnoróżowa tabletka powlekana o wymiarach 21,1 mm x 9,7 mm z wytłoczonym napisem „D2/1000” na jednej stronie oraz logo firmy na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Jentadueto jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli glikemii:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy włącznie z insuliną u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania metforminy i tych produktów.
- u pacjentów u których już zastosowano leczenie skojarzone linagliptyną i metforminą w osobnych tabletkach.

(Dane dotyczących różnych skojarzeń, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli z prawidłową czynnością nerek (GFR \geq 90 ml/min)

Dawkę leku przeciwhiperglykemicznego Jentadueto należy określić indywidualnie na podstawie aktualnie stosowanego schematu leczenia, skuteczności i tolerancji, jednocześnie nie przekraczając maksymalnej zalecanej dawki dobowej 5 mg linagliptyny i 2000 mg metforminy chlorowodorku.

Pacjenci, u których stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii

Dawka początkowa produktu Jentaduetu u pacjentów, u których stosowanie metforminy w monoterapii jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii, powinna dostarczać 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 5 mg) i metforminę w dotychczas przyjmowanej dawce.

Pacjenci, otrzymujący wcześniej leczenie skojarzone linagliptyną i metforminą

U pacjentów otrzymujących wcześniej linagliptynę i metforminę w skojarzeniu, dawka początkowa produktu Jentaduetu powinna być równoważna z dotychczas przyjmowaną dawką linagliptyny i metforminy.

Pacjenci, u których leczenie skojarzone maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilomocznika jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii

Dawka produktu Jentaduetu powinna dostarczać 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 5 mg) oraz metforminę w dawce porównywalnej z dotychczas przyjmowaną dawką. W przypadku skojarzonego stosowania linagliptyny i metforminy chlorowodoru z pochodną sulfonilomocznika, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika (patrz punkt 4.4).

Pacjenci, u których leczenie skojarzone insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii

Dawka produktu Jentaduetu powinna dostarczać 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 5 mg) oraz metforminę w dawce porównywalnej z dotychczas przyjmowaną dawką. W przypadku skojarzonego stosowania linagliptyny i metforminy chlorowodoru z insuliną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny (patrz punkt 4.4).

W przypadku podawania innych dawek metforminy, dostępny jest lek Jentadueto zawierający 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru oraz 2,5 mg linagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Jentaduetu u pacjentów w podeszłym wieku, ze względu na wydalanie metforminy przez nerki. W celu zmniejszenia ryzyka kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą może być konieczne monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3 i 4.4). Doświadczenie kliniczne dotyczące osób w wieku powyżej 80 lat jest ograniczone, dlatego należy zachować ostrożność stosując produkt w tej grupie pacjentów.

Zaburzenie czynności nerek

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszego pogorszenia czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3–6 miesięcy.

Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu Jentadueto o odpowiedniej mocy należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Tabela 1: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

GFR ml/min	Metformina	Linagliptyna
60–89	Maksymalna dawka dobową wynosi 3000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek.	Nie ma konieczności dostosowania dawki
45–59	Maksymalna dawka dobową wynosi 2000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie ma konieczności dostosowania dawki
30–44	Maksymalna dawka dobową wynosi 1000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.	Nie ma konieczności dostosowania dawki
<30	Metformina jest przeciwwskazana.	Nie ma konieczności dostosowania dawki

Zaburzenia czynności wątroby

Produkt Jentaduetto nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zawartość substancji czynnej - metforminy (patrz punkty 4.3 i 5.2). Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu Jentaduetto u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Jentaduetto u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Jentaduetto należy przyjmować dwa razy na dobę z posiłkiem, w celu ograniczenia działań niepożądanych dotyczących żołądka i jelit związanych ze stosowaniem metforminy.

Pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety zapewniającej odpowiedni rozkład spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować stosowanie diety niskokalorycznej.

W przypadku pominięcia dawki, pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy jednak zażywać dwóch dawek jednocześnie. W takim przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).
- Ostre stany chorobowe wiążące się z ryzykiem zaburzenia czynności nerek takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroby mogące wywoływać niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby ostre lub zaostrzenie choroby przewlekłej) np.: niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.

- Zaburzenia czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Produktu Jentaduetu nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Hipoglikemia

Gdy linagliptynę dodawano do pochodnej sulfonilomocznika (przy leczeniu podstawowym metforminą), częstość występowania hipoglikemii była podwyższona w porównaniu z placebo.

Jak wiadomo stosowanie pochodnych sulfonilomocznika i insuliny może powodować hipoglikemię. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu Jentaduetu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i (lub) insuliną. Można rozpatrywać zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny (patrz punkt 4.2).

Hipoglikemia nie została zidentyfikowana jako działanie niepożądane podawania linagliptyny, metforminy lub linagliptyny i metforminy. W badaniach klinicznych częstość hipoglikemii zgłaszana przy podawaniu linagliptyny w skojarzeniu z metforminą była podobnie niska jak częstość hipoglikemii stwierdzanej u pacjentów przyjmujących wyłącznie metforminę.

Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach nagłego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, niewydolność wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien odstawić metforminę i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i

należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek, patrz punkt 4.3.

Czynność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i upośledzenia czynności nerek. U pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca produkt Jentadueto można stosować, regularnie monitorując czynność serca i nerek. Nie zaleca się stosowania produktu Jentadueto u pacjentów z ostrą lub niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów w wieku 80 lat i starszych (patrz punkt 4.2).

Zmiana statusu klinicznego u pacjentów u których cukrzyca typu 2 była wcześniej właściwie kontrolowana

Ze względu na to, że produkt Jentadueto zawiera metforminę, pacjentów, u których przyjmowanie produktu Jentadueto umożliwiało prawidłową kontrolę cukrzycy typu 2, gdy wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub objawy kliniczne choroby (zwłaszcza niejasne i słabo zdefiniowane choroby), należy natychmiast poddać badaniom w celu rozpoznania kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować oznaczanie poziomu elektrolitów i ketonów w osoczu, stężenie glukozy we krwi oraz, w razie potrzeby, pH krwi, stężenie mleczanów, pirogronianu oraz metforminy. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek formy kwasicy, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu Jentadueto i rozpocząć odpowiednie działania naprawcze.

Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów enzymu DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. W badaniach po wprowadzeniu linagliptyny do obrotu, raportowano spontaniczne objawy niepożądane ostrego zapalenia trzustki. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. Jeżeli podejrzewa się, że wystąpiło zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu Jentadueto. W razie potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznowiać leczenia produktem Jentadueto. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Pemfigoid pęcherzowy

Istnieją doniesienia z okresu po dopuszczeniu do obrotu o występowaniu pemfigoidu pęcherzowego u pacjentów przyjmujących linagliptynę. W razie podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego u pacjenta należy przerwać leczenie produktem Jentadueto.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednakże, badania takie przeprowadzono w przypadku poszczególnych substancji czynnych, to jest: linagliptyny i metforminy. Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek linagliptyny i metforminy nie powodowało znaczących zmian właściwości farmakokinetycznych linagliptyny ani metforminy u zdrowych ochotników oraz pacjentów.

Linagliptyna

Ocena interakcji w warunkach in vitro

Linagliptyna jest słabym inhibitorem kompetycyjnym izoenzymu CYP o nazwie CYP3A4 oraz słabym do umiarkowanego inhibitorem mechanizmu działania tego izoenzymu. Linagliptyna nie hamuje jednak aktywności innych izoenzymów CYP i nie jest induktorem izoenzymów CYP.

Linagliptyna to substrat glikoproteiny P z niewielką siłą hamujący transport digoksyny odbywający się za pośrednictwem tej glikoproteiny. Na podstawie tych danych oraz na podstawie badań interakcji w warunkach *in vivo* jest mało prawdopodobne, by linagliptyna powodowała interakcje z innymi substratami glikoproteiny P.

Ocena interakcji w warunkach in vivo

Wpływ innych produktów leczniczych na linagliptynę

Dane kliniczne przedstawione poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia interakcji o istotnym znaczeniu klinicznym podczas stosowania z innymi produktami jest małe.

Metformina:

Podawanie wielokrotnych dawek 850 mg metforminy chlorowodoru trzy razy na dobę jednocześnie z 10 mg linagliptyny raz na dobę, nie zmieniało w klinicznie znaczący sposób farmakokinetyki linagliptyny u osób zdrowych.

Pochodne sulfonilomocznika:

Farmakokinetyka 5 mg linagliptyny w stanie stacjonarnym nie uległa zmianie podczas jednoczesnego podania pojedynczej dawki 1,75 mg glibenklamidu (gliburydu).

Rytonawir:

Jednoczesne podawanie pojedynczej doustnej dawki 5 mg linagliptyny i wielu doustnych dawek 200 mg rytonawiru, silnego inhibitora glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało odpowiednio około dwukrotnym i trzykrotnym zwiększeniem AUC i C_{max} linagliptyny. Stężenie niezwiązanej linagliptyny, wynoszące zazwyczaj < 1% w dawce terapeutycznej, zwiększało się czterokrotnie – pięciokrotnie po jednoczesnym podaniu z rytonawirem. Symulacje stężenia linagliptyny w osoczu w stanie stacjonarnym przy stosowaniu rytonawiru i bez jego zastosowania wskazały, że zwiększenie ekspozycji nie wiąże się ze zwiększoną kumulacją. Tych zmian farmakokinetyki linagliptyny nie uznano za znaczące klinicznie. Stąd nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania innych inhibitorów glikoproteiny P i (lub) CYP3A4.

Ryfampicyna:

Jednoczesne wielokrotne podawanie 5 mg linagliptyny z ryfampicyną, silnym induktorem glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało zmniejszeniem AUC i C_{max} linagliptyny w stanie stacjonarnym o odpowiednio 39,6% i 43,8% oraz zmniejszeniem hamowania DPP-4 na poziomie minimalnym o około 30%. Z tego względu pełna skuteczność linagliptyny w skojarzeniu z silnymi induktorami P-gp może być niemożliwa do uzyskania, zwłaszcza jeśli są one podawane długotrwale.

Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania z innymi silnymi induktorami glikoproteiny P i CYP3A4, jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.

Wpływ linagliptyny na inne produkty lecznicze

W opisanych poniżej badaniach klinicznych linagliptyna nie oddziaływała w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę metforminy, gliburydu, symwastatyny, warfaryny, digoksyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych, co stanowi dowód *in vivo* na niewielką skłonność do powodowania interakcji produktu leczniczego z substratami CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glikoproteiną P oraz transporterem kationów organicznych (OCT, ang. *organic cationic transporter*).

Metformina:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dobowych dawek 10 mg linagliptyny z 850 mg metforminy chlorowodoru (substratu OCT) nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metforminy u osób zdrowych. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem OCT.

Pochodne sulfonilomocznika:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych doustnych dawek 5 mg linagliptyny z pojedynczą doustną dawką 1,75 mg glibenklamidu (gliburydu) powodowało klinicznie nieistotne zmniejszenie o 14% wartości zarówno AUC jak i C_{max} glibenklamidu. Glibenklamid jest metabolizowany głównie przez

CYP2C9 i dlatego dane te dodatkowo przemawiają za twierdzeniem, że linagliptyna nie jest inhibitorem CYP2C9. Nie należy oczekiwać znaczących klinicznie interakcji z innymi pochodnymi sulfonylomocznika (np. z glipizydem, tolbutamidem i glimepirydem), które - podobnie jak glibenklamid - są eliminowane głównie przez CYP2C9.

Digoksyna:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dobowych dawek 5 mg linagliptyny z wielokrotnymi dawkami 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na farmakokinetykę digoksyny u osób zdrowych. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem glikoproteiny P w warunkach *in vivo*.

Warfaryna:

Podawanie wielokrotnych dobowych dawek 5 mg linagliptyny nie powodowało zmiany farmakokinetyki S(-) lub R(+) warfaryny (substratu CYP2C9) podawanej w dawce pojedynczej.

Symwastatyna:

Podawanie wielokrotnych dobowych dawek linagliptyny miało minimalny wpływ na farmakokinetykę symwastatyny (wrażliwego substratu CYP3A4) w stanie stacjonarnym u osób zdrowych. Po podaniu dawki 10 mg linagliptyny (większej od dawek terapeutycznych) jednocześnie z 40 mg symwastatyny na dobę codziennie przez 6 dni, wartość AUC symwastatyny w osoczu zwiększyła się o 34%, a wartość C_{max} w osoczu o 10%.

Doustne środki antykoncepcyjne:

Jednoczesne podawanie 5 mg linagliptyny nie powodowało zmian farmakokinetyki lewonorgestrelu ani etynyloestradolu w stanie stacjonarnym.

Metformina

Skojarzenia leków wymagające zachowania ostrożności

Glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego i miejscowego), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, należy dostosować dawkę produktów leczniczych zmniejszających stężenie glukozy w trakcie jednoczesnej terapii tymi lekami i po ich odstawieniu.

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksigenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętlowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

Transportery kationów organicznych (ang. organic cation transporters, OCT)

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2. Jednoczesne podawanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszać skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może nasilać wchłanianie metforminy w przewodzie pokarmowym i zwiększać jej skuteczność,
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszać eliminację metforminy przez nerki i tym samym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu,
- inhibitorami zarówno OCT1 i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może wpływać na skuteczność metforminy i jej eliminację przez nerki.

W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas jednoczesnego stosowania metforminy z powyższymi lekami, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu. Jeśli zajdzie taka potrzeba, można

rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpływać na skuteczność metforminy.

Niezalecane jednoczesne stosowanie

Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie metforminy musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznawiać jej stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania linagliptyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ograniczone dane sugerują, że stosowanie metforminy u kobiet ciężarnych nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Niekliniczne badania reprodukcji nie wykazały dodatkowego działania teratogennego przypisywanego linagliptynie i metforminie podawanym w skojarzeniu.

Produktu Jentaduetu nie stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka chce zajść w ciążę lub gdy zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem Jentaduetu, należy zaprzestać stosowania tego produktu leczniczego i zmienić leczenie na stosowanie insuliny, najszybciej jak to jest możliwe w celu zmniejszenia ryzyka wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi.

Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno metformina, jak i linagliptyna przenikają do mleka u karmiących samic szczura. Metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy linagliptyna przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Jentaduetu biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Jentaduetu na płodność ludzi. Nie wykazano niekorzystnego wpływu linagliptyny na płodność u męskich i żeńskich osobników szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jentaduetu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy jednak ostrzec o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania produktu Jentaduetu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, które mogą powodować hipoglikemię (np. pochodne sulfonilomocznika).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (lub dawki biorównoważnej 5 mg linagliptyny raz na dobę) w skojarzeniu z metforminą oceniano u ponad 6800 pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach kontrolowanych placebo ponad 1800 pacjentów otrzymywało dawkę terapeutyczną 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (lub dawkę biorównoważną 5 mg linagliptyny raz na dobę) w skojarzeniu z metforminą przez $\geq 12/24$ tygodnie.

W zbiorczej analizie danych z siedmiu badań kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących placebo i metforminę była porównywalna do częstości uzyskanej w grupie otrzymującej linagliptynę w dawce 2,5 mg i metforminę (54,3% i 49,0%). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był porównywalny w grupie pacjentów otrzymujących placebo i metforminę oraz u pacjentów stosujących linagliptynę i metforminę (3,8% i 2,9%).

Najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym linagliptyny i metforminy była biegunka (1,6%); częstość występowania biegunki była porównywalna w grupie przyjmującej metforminę z placebo (2,4%).

Podczas jednoczesnego stosowania produktu Jentadueto z pochodnymi sulfonylomocznika może wystąpić hipoglikemia (≥ 1 przypadek na 10 pacjentów).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych obejmujących stosowanie tylko linagliptyny i metforminy lub stosowanie linagliptyny i metforminy jako uzupełnienia podstawowego leczenia cukrzycy, przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów, narządów i bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) lub bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów przyjmujących tylko linagliptynę i metforminę, lub stosujących linagliptynę i metforminę jako uzupełnienia podstawowego leczenia cukrzycy (częstości ustalone na podstawie zbiorczej analizy danych z badań kontrolowanych placebo) w badaniach klinicznych oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Działania niepożądane schematu leczenia linagliptyna + metformina	Działania niepożądane schematu leczenia linagliptyna + metformina + pochodna sulfonylomocznika	Działania niepożądane schematu leczenia linagliptyna + metformina + insulina***	Działania niepożądane schematu leczenia linagliptyna + metformina + empagliflozyna
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				
Zapalenie nosa i gardła	niezbyt często	nieznana	niezbyt często	nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				
Nadwrażliwość (np. nadreaktywność oskrzeli)	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				
Kaszel	niezbyt często	nieznana	niezbyt często	nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit				

Zmniejszony apetyt	niezbyt często	nieznana	nieznana	nieznana
Biegunka	często	niezbyt często	niezbyt często	nieznana
Nudności	niezbyt często	niezbyt często	często	nieznana
Zapalenie trzustki	częstość nieznana	nieznana	niezbyt często	nieznana
Wymioty	niezbyt często	niezbyt często	nieznana	niezbyt często
Zaparcie			niezbyt często	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				
Zaburzenia czynności wątroby			niezbyt często	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				
Hipoglikemia		bardzo często		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				
Obrzęk naczynioruchowy*	rzadko			
Pokrzywka*	rzadko			
Wysypka*	niezbyt często			
Świąd	niezbyt często	niezbyt często	niezbyt często	nieznana
Pemfigoid pęcherzowy*	częstość nieznana			
Badania diagnostyczne				
Zwiększona aktywność amylazy we krwi	niezbyt często	niezbyt często	nieznana	niezbyt często
Zwiększona aktywność lipazy**	często			

* Na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu, w tym badań kontrolowanych placebo oceniających podawanie linagliptyny z metforminą w skojarzeniu z leczeniem podstawowym: pochodną sulfonilomocznika, insuliną +/- doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi i empagliflozyną.

** Na podstawie zwiększenia aktywności lipazy > 3 x wartości górnej granicy normy, obserwowanej w badaniach klinicznych.

*** Częstość wyliczona na podstawie zestawu zbiorczych danych od 549 pacjentów.

Dodatkowe informacje o poszczególnych składnikach

Działania niepożądane opisywane wcześniej w przypadku stosowania jednej z substancji czynnych produktu mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu Jentadueto, nawet jeśli nie występowały w badaniach klinicznych tego produktu leczniczego.

Metformina:

Znane działania niepożądane metforminy, których nie opisywano u pacjentów otrzymujących produkt Jentadueto, wymieniono w Tabeli 3.

Tabela 3 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów przyjmujących metforminę* w monoterapii, które nie występowały u pacjentów przyjmujących Jentadueto

Klasyfikacja układów i narządów Działanie niepożądane	Działania niepożądane schematu leczenia metformina w monoterapii
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Kwasica mleczanowa	bardzo rzadko
Niedobór witaminy B12	bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	
Zaburzenia smaku	często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Ból brzucha	bardzo często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Zapalenie wątroby	bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Reakcje skórne, np. rumień, pokrzywka	bardzo rzadko

*Więcej informacji znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego metforminy

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

W jednym z badań klinicznych linagliptyna stosowana była jako uzupełnienie leczenia metforminą z pochodną sulfonylomocznika. Hipoglikemia była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym podczas podawania linagliptyny i metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika (linagliptyna plus metformina plus pochodna sulfonylomocznika: 23,9%; placebo plus metformina plus pochodna sulfonylomocznika: 16,0%).

Podczas podawania linagliptyny i metforminy w skojarzeniu z insuliną, hipoglikemia także była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, jednak występowała z częstością podobną do obserwowanej podczas podawania placebo i metforminy w skojarzeniu z insuliną (linagliptyna plus metformina plus insulina: 29,5%; placebo plus metformina plus insulina: 30,9%), a częstość występowania ciężkich przypadków była mała (odpowiednio 1,5% i 0,9%).

Inne działania niepożądane

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zmniejszenie apetytu (Tabela 2) i ból brzucha (Tabela 3) występują częściej na początku leczenia produktem Jentadueto lub metforminy chlorowodorkiem i w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu uniknięcia tych objawów zaleca się podawanie produktu Jentadueto w 2 dawkach na dobę podczas posiłków lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki również może powodować poprawę tolerancji ze strony żołądka i jelit. Długotrwałe leczenie metforminą powodowało zmniejszenie wchłaniania witaminy B12 (Tabela 3), co bardzo rzadko skutkuje klinicznie znaczącym niedoborem witaminy B12 (np. anemia megaloblastyczna).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Linagliptyna

Podczas kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u osób zdrowych pojedyncze dawki do 600 mg linagliptyny (co odpowiada 120 zalecanej dawki) nie powodowały zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie ma doświadczeń ze stosowaniem dawek powyżej 600 mg u ludzi.

Metformina

Po jednorazowym przyjęciu do 85 g metforminy chlorowodoru nie obserwowano hipoglikemii, jednakże w takich przypadkach może wystąpić kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy chlorowodoru lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy chlorowodoru z organizmu jest hemodializa.

Postępowanie

Rozsądnym sposobem postępowania w razie przedawkowania jest wykorzystanie zwykle stosowanych metod wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego materiału z układu pokarmowego, zastosowanie monitoringu klinicznego oraz uruchomienie procedur klinicznych, o ile jest to wymagane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, złożone doustne produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD11

Produkt Jentaduetto zawiera dwie substancje hipoglikemizujące o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: linagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz metforminy chlorowodorek, należący do leków z grupy biguanidów.

Linagliptyna

Mechanizm działania

Linagliptyna jest inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptydylopeptydaza 4) – enzymu biorącego udział w inaktywacji inkretynowych GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1, ang. *glucagon-like peptide-1*) oraz GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy, ang. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Hormony te są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. Oba hormony inkretynowe biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Inkretyny są wydzielane przez cały dzień w niewielkim stężeniu podstawowym, ich stężenia rosną natychmiast po przyjęciu posiłku. GLP-1 oraz GIP zwiększają biosyntezę insuliny i jej wydzielanie z komórek beta trzustki w przypadku prawidłowych i zwiększonych stężeń glukozy we krwi. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu z komórek alfa trzustki, co powoduje zmniejszenie ilości glukozy uwalnianej z wątroby. Linagliptyna z dużą skutecznością odwracalnie wiąże się z DPP-4, przez co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się aktywnych wartości stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy. Linagliptyna wiąże się wybiórczo z DPP-4 oraz działa ponad 10 tysięcy razy bardziej wybiórczo w porównaniu z aktywnością DPP-8 lub DPP-9 w warunkach *in vitro*.

Metformina

Mechanizm działania

Metforminy chlorowodorek jest lekiem przeciwcukrzycowym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy na czczo, jak i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metforminy chlorowodorek ma trzy mechanizmy działania:

- (1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- (2) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
- (3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Metforminy chlorowodorek pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntezę glikogenu.

Metforminy chlorowodorek zwiększa zdolności transportowe wszystkich dotychczas poznanych rodzajów transporterów glukozy przez błony komórkowe (GLUT).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metforminy chlorowodorek wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metforminy chlorowodorek w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dodanie linagliptyny do leczenia metforminą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w skojarzeniu z metforminą u pacjentów, u których metformina w monoterapii nie zapewniała wystarczającej kontroli glikemii, oceniano w kontrolowanym placebo trwającym 24 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna dodana do metforminy powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA1c (zmiana o -0,64% w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 8%. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (ang. *Fasting plasma glucose* - FPG) o -21,1 mg/dl i stężenia glukozy po 2 godzinach po posiłku (ang. *Post prandial glucose* - PPG) o -67,1 mg/dl w porównaniu z placebo, jak również większy odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c wynoszące < 7,0% (28,3% w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 11,4% w grupie otrzymującej placebo). Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

W 24-tygodniowym badaniu czynnikowym leczenia początkowego z kontrolą placebo, linagliptyna 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą (500 mg lub 1000 mg dwa razy na dobę) powodowała znaczącą poprawę parametrów glikemii w porównaniu z monoterapią, zgodnie z podsumowaniem w Tabeli 4 (średnia początkowa wartość HbA1c 8,65%).

Tabela 4: Parametry glikemii podczas wizyty końcowej (badanie 24-tygodniowe) u pacjentów przyjmujących linagliptynę i metforminę, w monoterapii lub w skojarzeniu u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne są niewystarczające do kontrolowania glikemii

	Placebo	Linagliptyna 5 mg raz na dobę ¹	Metforminy chlorowodorek 500 mg dwa razy na dobę	Linagliptyna 2,5 mg dwa razy na dobę ¹ + Metforminy chlorowodorek 500 mg dwa razy na dobę	Metforminy chlorowodorek 1000 mg dwa razy na dobę	Linagliptyna 2,5 mg dwa razy na dobę ¹ + Metforminy chlorowodorek 1000 mg dwa razy na dobę
HbA1c (%)						
Liczba pacjentów	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140

Wartość początkowa (średnia)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Zmiana w porównaniu z wartością początkową (skorygowana średnia)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Różnica względem placebo (skorygowana średnia) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1,0, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2,0, -1,4)
Pacjenci (n, %) uzyskujący HbA1c < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacjenci (%) przyjmujący leczenie ratunkowe	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Liczba pacjentów	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Wartość początkowa (średnia)	203	195	191	199	191	196
Zmiana w porównaniu z wartością początkową (skorygowana średnia)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Różnica względem placebo (skorygowana średnia) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Całkowita dobową dawkę linagliptyny wynosi 5 mg

Średnie zmniejszenia HbA1c w porównaniu z wartością początkową były na ogół większe u pacjentów z większą wartością początkową HbA1c. Wpływ na stężenie lipidów w osoczu był na ogół neutralny. Zmniejszenie masy ciała w przypadku pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą było porównywalne do zmniejszenia masy ciała u pacjentów przyjmujących wyłącznie metforminę lub placebo; nie obserwowano żadnej zmiany masy ciała w porównaniu z wartością początkową u pacjentów przyjmujących tylko linagliptynę. Częstość występowania hipoglikemii była podobna we wszystkich grupach (placebo 1,4%, linagliptyna 5 mg 0%, metformina 2,1% i linagliptyna 2,5 mg z metforminą dwa razy na dobę 1,4%).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę w porównaniu ze stosowaniem 5 mg linagliptyny raz na dobę w skojarzeniu z metforminą u pacjentów, u których metformina w monoterapii nie zapewniała wystarczającej kontroli glikemii, oceniano w kontrolowanym placebo trwającym 12 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna stosowana w dawce 5 mg raz na dobę i w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę, powodowała porównywalne (CI: -0,07; 0,19), znaczące zmniejszenie wartości HbA1c o -0,80% (w porównaniu z wartością początkową 7,98%), i -0,74% (w porównaniu z wartością początkową 7,96%) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

Dodanie linagliptyny do skojarzonego leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie trwające 24 tygodnie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa 5 mg linagliptyny w porównaniu z placebo u pacjentów, u których terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonylomocznika była niewystarczająca. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA1c (zmiana o -0,62% w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 8,14%. W przypadku linagliptyny wykazano, że znacząco większy odsetek pacjentów uzyskał docelowe wartości HbA1c wynoszące < 7,0% (31,2% w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 9,2% w grupie placebo). Stężenie glukozy na czczo (FPG), było zmniejszone o -12,7 mg/dl w grupie otrzymującej linagliptynę w porównaniu z częstością w grupie otrzymującej placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

Dodanie linagliptyny do skojarzonego leczenia metforminą i empagliflozyną

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą z empagliflozyną [10 mg (n=247) lub 25 mg (n=217)] 24-tygodniowe leczenie linagliptyną w dawce 5 mg jako lekiem dodanym spowodowało zmniejszenie skorygowanej średniej wartości HbA1c od punktu początkowego o, odpowiednio, -0,53% [różnica znamiennej wobec dodania placebo -0,32% (95% CI -0,52; 0,13)] oraz -0,58% [różnica znamiennej wobec dodania placebo -0,47% (95% CI -0,66; -0,28)]. Statystycznie znamienne większy odsetek pacjentów z początkową wartością HbA1c $\geq 7,0\%$ i leczonych linagliptyną w dawce 5 mg, uzyskał docelową wartość HbA1c $< 7\%$ w porównaniu z placebo.

Linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insuliną

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linagliptyny (w dawce 5 mg raz na dobę) dodanej do insuliny stosowanej z metforminą lub bez metforminy. W tym badaniu 83% pacjentów stosowało metforminę w skojarzeniu z insuliną. Linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insuliną doprowadziła do istotnej poprawy odsetka HbA1c w tej podgrupie ze skorygowaną średnią zmianą wartości -0,68% (CI: -0,78; -0,57) w odniesieniu do wartości początkowej (średnia początkowa wartość HbA1c wynosiła 8,28%) w porównaniu z placebo podawanym w skojarzeniu z metforminą i insuliną. Nie stwierdzono istotnej zmiany masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej w żadnej z grup.

Dane o stosowaniu linagliptyny przez 24 miesiące jako dodatku do metforminy w porównaniu z glimepirydem

W badaniu, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dodania linagliptyny w dawce 5 mg lub glimepirydu (o średniej wartości dawki 3 mg) do leczenia metforminą w monoterapii u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii, uzyskano zmniejszenie wartości HbA1c średnio o -0,16% dodając linagliptynę (średnia początkowa wartość HbA1c 7,69%) oraz o -0,36% dodając glimepiryd (średnia początkowa wartość HbA1c 7,69%), co przy zastosowanym leczeniu stanowi średnią różnicę w wartości HbA1c rzędu 0,20% (97,5% przedział ufności 0,09, 0,299). Częstość występowania hipoglikemii w grupie otrzymującej linagliptynę (7,5%) była znamienne mniejsza, niż w grupie otrzymującej glimepiryd (36,1%). U pacjentów leczonych linagliptyną występowało znamienne zmniejszenie średniej początkowej masy ciała (-1,39 kg) w porównaniu ze znacznym zwiększeniem masy ciała u pacjentów otrzymujących glimepiryd (+1,29 kg).

Dodanie linagliptyny do terapii u osób w podeszłym wieku (w wieku ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny u osób w podeszłym wieku (w wieku ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2 było oceniane w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym trwającym 24 tygodnie. Pacjenci otrzymywali metforminę i (lub) pochodną sulfonilomocznika, i (lub) insulinę, jako leczenie podstawowe. Dawki w podstawowym leczeniu przeciwcukrzycowym były stałe przez pierwsze 12 tygodni, po tym czasie zezwolono na ich dostosowanie. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA1c (zmiana o -0,64% w porównaniu z placebo po 24 tygodniach) przy średniej początkowej wartości HbA1c wynoszącej 7,8%. Linagliptyna wykazała także znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (FPG) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

W analizie zbiorczej danych dotyczących osób w podeszłym wieku (≥ 70 lat) u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n=183), którzy przyjmowali metforminę i insulinę bazową jako leczenie podstawowe, linagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą i insuliną doprowadziła do istotnej poprawy odsetka HbA1c ze skorygowaną średnią zmianą wartości -0,81% (CI: -1,01; -0,61) w odniesieniu do wartości początkowej (średnia początkowa wartość HbA1c wynosiła 8,13%) w porównaniu z placebo podawanym w skojarzeniu z metforminą i insuliną.

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych

W prospektywnej metaanalizie oceniającej niezależnie ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych w 19 badaniach klinicznych (o czasie trwania od 18 tygodni do 24 miesięcy) z udziałem 9459 pacjentów z cukrzycą typu 2, nie powiązано leczenia linagliptyną ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Pierwszorzędowy punkt końcowy złożony ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub czasu do takiego zgonu, z zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do

zgonu, z udaru nieprowadzącego do zgonu oraz z hospitalizacji wskutek niestabilnej dusznicy bolesnej był nieznacznie mniejszy w przypadku leczenia linagliptyną niż w przypadku skojarzonego leczenia lekami porównawczymi: aktywnym i placebo [współczynnik ryzyka=0,78 (przedział ufności 95%: 0,55 do 1,12)]. W sumie wystąpiło 60 pierwotnych incydentów w grupie przyjmującej linagliptynę i 62 incydenty w grupie przyjmującej leki porównawcze. Dotychczas nie ma danych świadczących o zwiększeniu ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych, jednak ich liczba w ramach badań klinicznych uniemożliwia wyciągnięcie konkretnych wniosków. Ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych jednak było podobne w grupie przyjmującej linagliptynę i w grupie przyjmującej placebo (1,03% w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 1,35% w grupie placebo).

Metformina

Prospektywne randomizowane badanie UKPDS wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0023$ i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1000 pacjento-lat), $p=0,0034$
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina - 7,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta - 12,7 zdarzeń/1000 pacjento-lat, $p=0,017$
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina - 13,5 zdarzeń/1000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą - 20,6 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,011$) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami z grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii - 18,9 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,021$)
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina - 11 zdarzeń/1000 pacjento-lat, sama dieta - 18 zdarzeń/1000 pacjento-lat ($p=0,01$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Jentadueto we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania biorównoważności u osób zdrowych wykazały, że stosowanie tabletek złożonych Jentadueto (linagliptyna/metforminy chlorowodorek) jest biorównoważne ze skojarzonym stosowaniem linagliptyny i metforminy chlorowodoru w oddzielnych tabletkach.

Podawanie produktu Jentadueto 2,5/1000 mg z jedzeniem nie powodowało zmiany całkowitej ekspozycji na linagliptynę. W przypadku metforminy nie obserwowano zmiany AUC, maksymalne stężenia metforminy w osoczu były jednak obniżone o 18% po podaniu z jedzeniem. W przypadku podania metforminy po jedzeniu obserwowano wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia metforminy w osoczu o 2 godziny. Jest mało prawdopodobne, aby powyższe zmiany miały znaczenie kliniczne.

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne indywidualnych substancji czynnych produktu Jentadueto.

Linagliptyna

Farmakokinetyka linagliptyny została szeroko scharakteryzowana u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po doustnym podaniu dawki 5 mg zdrowym ochotnikom lub pacjentom linagliptyna była gwałtownie wchłaniana, przy czym szczytowe stężenie w osoczu (mediana czasu T_{max}) występowało 1,5 godziny po podaniu dawki.

Stężenia linagliptyny w osoczu maleją według modelu trójfazowego, przy czym długi końcowy okres półtrwania (wynoszący w przypadku linagliptyny ponad 100 godzin) wiąże się głównie z możliwym do wysycenia, dobrze dopasowanym wiązaniem linagliptyny z DPP-4 i nie przyczynia się do kumulacji substancji czynnej. Skuteczny okres półtrwania dla kumulacji linagliptyny określony po doustnym podaniu wielu dawek 5 mg linagliptyny wynosi około 12 godzin. Po podawaniu linagliptyny raz na dobę w dawce 5 mg stan stacjonarny stężeń w osoczu występuje po podaniu trzeciej dawki. Wartość AUC linagliptyny w osoczu zwiększała się o około 33% po podawaniu dawek 5 mg w stanie stacjonarnym w porównaniu z pierwszą dawką. Współczynniki zmienności wartości AUC linagliptyny w obrębie wyników pacjenta i między pacjentami były niewielkie (odpowiednio 12,6% i 28,5%). Ze względu na zależność wiązania linagliptyny z DPP-4 od stężenia, farmakokinetyka linagliptyny przy ekspozycji całkowitej nie jest liniowa; w rzeczywistości wartość całkowitego stężenia linagliptyny w osoczu (AUC) zwiększała się w sposób mniej niż proporcjonalnie zależny od dawki, natomiast AUC niezwiązanego leku wzrasta w sposób zależny od dawki. Farmakokinetyka linagliptyny była na ogół podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wchłanianie

Bezwzględna biodostępność linagliptyny wynosi około 30%. Jednoczesne podanie linagliptyny z posiłkiem bogatym w tłuszcze powodowało wydłużenie czasu do wystąpienia C_{max} o 2 godziny oraz zmniejszenie wartości C_{max} o 15%, ale nie obserwowano wpływu na wartość AUC_{0-72} godz. Nie oczekuje się klinicznie znaczącego wpływu zmian wartości C_{max} i T_{max} , stąd linagliptynę można podawać z pokarmem lub bez pokarmu.

Dystrybucja

W wyniku wiązania z tkankami średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 5 mg linagliptyny zdrowym osobom wynosi około 1110 litrów, co wskazuje na znaczny stopień dystrybucji linagliptyny do tkanek. Wiązanie linagliptyny z białkami osocza zależy od stężenia, zmniejszając się z około 99% przy stężeniu 1 nmol/l do 75-89% przy stężeniu ≥ 30 nmol/l, co odzwierciedla wysycenie wiązania z DPP-4 wraz ze wzrostem stężenia linagliptyny. W dużych stężeniach, gdy DPP-4 było w pełni wysyczone, 70-80% linagliptyny wiązało się z innymi białkami osocza niż DPP-4, stąd 20-30% pozostawało w osoczu w stanie niezwiązanym.

Metabolizm

Po doustnym podaniu 10 mg [^{14}C] linagliptyny około 5% radioaktywności zostało wydalane z moczem. Metabolizm odgrywa podrzędną rolę w eliminacji linagliptyny. Wykryto jeden główny metabolit o względnej ekspozycji stanowiącej 13,3% ekspozycji linagliptyny w stanie stacjonarnym, przy czym stwierdzono, że metabolit ten był nieaktywny farmakologicznie i dlatego nie wpływał na aktywność osoczną linagliptyny jako inhibitora DPP-4.

Eliminacja

Po doustnym podaniu zdrowym osobom dawki [^{14}C] linagliptyny około 85% podanej radioaktywności było wydalane z kałem (80%) lub moczem (5%) w ciągu 4 dni od podania dawki. Klirens nerkowy w stanie stacjonarnym wynosił około 70 ml/min.

Zaburzenia czynności nerek

W stanie stacjonarnym ekspozycja na linagliptynę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek była porównywalna z osobami zdrowymi. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek obserwowano umiarkowane zwiększenie ekspozycji - o około 1,7 raza - w porównaniu z kontrolą. Ekspozycja u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, była około 1,4 raza większa niż u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których czynność nerek była prawidłowa. Przewidywane wartości AUC dla linagliptyny w stanie stacjonarnym u pacjentów z ESRD wskazywały ekspozycję porównywalną do ekspozycji u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto nie oczekuje się eliminacji linagliptyny w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej, w stopniu znaczącym terapeutycznie. Dlatego też nie jest konieczne dostosowywanie dawki linagliptyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym w przypadku zaprzestania stosowania produktu Jentaduetu z powodu zaburzeń

czynności nerek, można kontynuować przyjmowanie linagliptyny w oddzielnej tabletkie w tej samej całkowitej dawce dobowej wynoszącej 5 mg.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów, u których występowały łagodne, umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (według klasyfikacji Childa-Pugha), średnie wartości AUC i C_{max} dla linagliptyny po wielokrotnym podaniu dawek po 5 mg linagliptyny, były podobne do wartości z odpowiednio dobranych grup kontrolnych złożonych ze zdrowych osób.

Wskaźnik masy ciała (BMI)

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań I fazy i II fazy stwierdzono, że wskaźnik masy ciała nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. Badania kliniczne przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu były przeprowadzane u osób o BMI do 40 kg/m².

Płeć

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań fazy I i fazy II stwierdzono, że płeć nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny.

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań I fazy i II fazy stwierdzono, że wiek nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. U pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat; najstarszy pacjent miał 78 lat) stężenia linagliptyny w osoczu były porównywalne ze stężeniami u młodszych osób. Badano także minimalne stężenia linagliptyny u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku ≥ 70 lat) z cukrzycą typu 2, w 24 tygodniowym badaniu III fazy. Stężenia linagliptyny w tym badaniu mieściły się w zakresie wartości zaobserwowanych wcześniej u młodszych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Dzieci i młodzież

W pediatrycznym badaniu fazy 2 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę linagliptyny w dawce 1 mg i 5 mg u dzieci i młodzieży w wieku od ≥ 10 do < 18 lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników. Dawka 5 mg linagliptyny wykazywała większą skuteczność niż dawka 1 mg w odniesieniu do hamowania DPP-4 przy minimalnym stężeniu (72% w porównaniu z 32%, $p=0,0050$) i numerycznie większą redukcję skorygowanej średniej zmiany od wartości początkowej HbA_{1c} (-0,63% w porównaniu z -0,48%, różnica nieznamienna). Ze względu na ograniczony charakter tego zestawienia danych, wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

Rasa

Rasa nie wpływa w oczywisty sposób na stężenia linagliptyny w osoczu, co stwierdzono na podstawie złożonej analizy dostępnych danych farmakokinetycznych obejmujących pacjentów rasy białej oraz pochodzenia latynoskiego, afrykańskiego i azjatyckiego. Ponadto stwierdzono podobieństwo farmakokinetycznych parametrów linagliptyny w dedykowanych badaniach I fazy u osób zdrowych z Japonii i Chin oraz u osób zdrowych rasy białej oraz Afroamerykanów z cukrzycą typu 2.

Metformina

Wchłanianie

Po doustnym podaniu metforminy T_{max} występuje po 2,5 godzinach. U osób zdrowych całkowita biodostępność po podaniu tabletki 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru sięga 50-60%. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalone z kałem w stanie niezmiennym.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy może ulec wysyceniu i nie jest całkowita. Uważa się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy chlorowodoru jest nieliniowa.

W przypadku zwykle stosowanych dawek metforminy chlorowodoru i schematów dawkowania stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w ciągu 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy

chlorowodoru w osoczu (C_{max}) nie przekracza 5 $\mu\text{g/ml}$, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia absorpcję metforminy chlorowodoru. Po podaniu dawki 850 mg metforminy chlorowodoru obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

Dystrybucja

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metforminy chlorowodorek przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie drugi kompartment dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji (V_d) wynosi 63-276 l.

Metabolizm

Metforminy chlorowodorek jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy u ludzi.

Eliminacja

Klirens nerkowy metforminy chlorowodoru jest większy niż 400 ml/min, co wskazuje, iż metforminy chlorowodorek jest wydalany w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym rzeczywisty okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godz. W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy chlorowodoru w osoczu.

Dzieci i młodzież

Badanie dawki pojedynczej: po podaniu pojedynczych dawek 500 mg metforminy chlorowodoru, profil farmakokinetyczny u dzieci i młodzieży był porównywalny z profilem farmakokinetycznym obserwowanym u zdrowych dorosłych.

Badanie dawki wielokrotnej: dane pochodzą z jednego badania. Po podaniu dawek wielokrotnych 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci i młodzieży stężenia w osoczu (C_{max}) i ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC_{0-t}) były zmniejszone odpowiednio o około 33% i 40%, w porównaniu do dorosłych pacjentów z cukrzycą, którzy przyjmowali wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Ze względu na to, że dawka jest dostosowywana indywidualnie na podstawie kontroli glikemii, powyższe obserwacje mają ograniczone znaczenie kliniczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Linagliptyna i metformina

W badaniach toksyczności ogólnej na szczurach trwających do 13 tygodni podawano jednocześnie linagliptynę i metforminę. Zmniejszenie przyrostu masy ciała było jedyną obserwowaną interakcją linagliptyny i metforminy. Nie obserwowano innych dodatkowych toksyczności spowodowanych przez linagliptynę i metforminę stosowanych w skojarzeniu, przy ekspozycji (AUC) odpowiednio do 2 i 23 razy większej od ekspozycji u ludzi.

Badanie rozwoju w okresie embrionalno- płodowym u ciężarnych samic szczura nie wykazało działania teratogennego przypisywanego linagliptynie i metforminie stosowanych w skojarzeniu, przy ekspozycji (AUC) odpowiednio do 4 i 30 razy większej od ekspozycji u ludzi.

Linagliptyna

U myszy i szczurów, którym wielokrotnie podawano dawki linagliptyny ponad trzystukrotnie przewyższające dawki podawane ludziom, docelowymi narządami działań toksycznych są głównie wątroba, nerki i przewód pokarmowy.

U szczurów obserwowano wpływ na narządy rozrodcze, tarczycę oraz narządy limfatyczne przy ekspozycji ponad 1500 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka. U psów przy średnich dawkach

obserwowano silne reakcje pseudoalergiczne, w następstwie których dochodziło do zmian sercowo-naczyniowych; uznano je za specyficzne dla psów. U makaków jawajskich przy ekspozycji ponad 450 razy większej od ekspozycji u człowieka, docelowymi narządami działań toksycznych były wątroba, nerki, żołądek, narządy rozrodcze, grasica, śledziona oraz węzły chłonne. U małp tych przy ekspozycji ponad stukrotnie przekraczającej ekspozycję u człowieka, dochodziło głównie do podrażnienia żołądka.

Linagliptyna i jej główny metabolit nie wykazują potencjalnego działania genotoksycznego. Trwające dwa lata badania karcynogenności dawek doustnych na szczurach i myszach nie dostarczyły żadnych dowodów na karcynogenność u szczurów ani u samców myszy. Uznaje się, że znacząco częstsze występowanie chłoniaka złośliwego tylko u samic myszy po zastosowaniu największej dawki (ponad 200 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka) nie ma zastosowania w przypadku ludzi (wyjaśnienie: zjawisko bez związku z terapią, wynikające z wysoce zmiennego występowania w populacji podstawowej). Na podstawie tych badań nie ma powodów do obaw o działania karcynogenne u ludzi.

Największą dawkę po której nie stwierdza się działań niepożądanych (NOAEL) na płodność, wczesny rozwój embrionalny oraz działania teratogenne u szczurów, określono na poziomie ponad 900 razy wyższym niż ekspozycja u człowieka. Wartość NOAEL dotycząca działań toksycznych na matkę, zarodek, płód i potomstwo szczurów była 49 razy większa niż ekspozycja u człowieka. U królików nie obserwowano działań teratogennych w stężeniach ponad 1000 razy większych niż ekspozycja u człowieka. U królików wyznaczono wartość NOAEL dotyczącą toksyczności dla zarodka i płodu 78-krotnie większą niż ekspozycja u człowieka, a wartość NOAEL dotyczącą toksyczności dla matki była 2,1 raza większa niż ekspozycja u człowieka. Stąd uznano, że wpływ linagliptyny na reprodukcję w wyniku ekspozycji ludzi na dawki terapeutyczne, jest mało prawdopodobny.

Metformina

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Arginina
Kopowidon
Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Otoczka tabletki

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żelaza tlenek żółty (E172)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Glikol propylenowy

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Wielkości opakowań: Opakowania zawierające po 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 i 120 x 1 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 120 (2 opakowania po 60 x 1), 180 (2 opakowania po 90 x 1) i 200 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych, w perforowanych blistrach podzielonych na dawki pojedyncze, składających się z folii aluminiowej pokrywającej oraz uformowanej folii z PVC/polichlorotrifluoroetyleny/PVC.
- Butelka z polietylenu dużej gęstości (HDPE) z plastikową zakrętką i foliową plombą (z laminatu z folii polietylenowej i aluminiowej) oraz krzemionkowym środkiem osuszającym w żelu. Wielkości opakowań po 14, 60 i 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

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

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane

EU/1/12/780/015 (10 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/016 (14 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/017 (28 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/018 (30 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/019 (56 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/020 (60 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/021 (84 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/022 (90 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/023 (98 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/024 (100 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/025 (120 x 1 tabletki powlekane)
EU/1/12/780/026 (14 tabletek powlekanych, butelka)
EU/1/12/780/027 (60 tabletek powlekanych, butelka)
EU/1/12/780/028 (180 tabletek powlekanych, butelka)
EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych)

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 194 00
Grecja

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO DLA BLISTRÓW

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Linagliptyna/Metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletki
Linagliptyna/Metformina·HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE ZBIORCZE – BEZPOŚREDNIE OPAKOWANIE BEZ BLUE BOX –
2,5 MG/850 MG TABLETKI POWLEKANE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Linagliptyna/Metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 x 1 tabletkę powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

90 x 1 tabletkę powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

100 x 1 tabletkę powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE – OPAKOWANE PRZEZROCZYSTĄ FOLIĄ – ZAWIERAJĄCE BLUE BOX – 2,5 MG/850 MG TABLETKI POWLEKANE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Linagliptyna/Metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodorku.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 60 x 1 tabletką powlekana
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 90 x 1 tabletką powlekana
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 100 x 1 tabletką powlekana

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO DLA BLISTRÓW

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Linagliptyna/Metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTRY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg tabletki
Linagliptyna/Metformina·HCl

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**OPAKOWANIE ZBIORCZE – BEZPOŚREDNIE OPAKOWANIE BEZ BLUE BOX –
2,5 MG/1000 mg TABLETKI POWLEKANE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Linagliptyna/Metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 x 1 tabletkę powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

90 x 1 tabletkę powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

100 x 1 tabletkę powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE – OPAKOWANE PRZEZROCZYSTĄ FOLIĄ – ZAWIERAJĄCE BLUE BOX – 2,5 MG/1000 MG TABLETKI POWLEKANE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Linagliptyna/Metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletką zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 60 x 1 tabletką powlekana
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 90 x 1 tabletką powlekana
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 100 x 1 tabletką powlekana

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) tabletek powlekanych)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) tabletek powlekanych)

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I
BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA – BUTELKA HDPE (PUNKT 17 I
18 DOTYCZY TYLKO PUDEŁKA)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane
Linagliptyna/Metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/780/012 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/780/013 60 tabletek powlekanych
EU/1/12/780/014 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH I
BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA – BUTELKA HDPE (PUNKT 17 I
18 DOTYCZY TYLKO PUDEŁKA)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tabletki powlekane
Linagliptyna/Metforminy chlorowodorek

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletkę zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

14 tabletek powlekanych
60 tabletek powlekanych
180 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/780/026 14 tabletek powlekanych
EU/1/12/780/027 60 tabletek powlekanych
EU/1/12/780/028 180 tabletek powlekanych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Jentadueto 2,5 mg / 850 mg tabletki powlekane
Jentadueto 2,5 mg / 1000 mg tabletki powlekane
Linagliptyna/Metforminy chlorowodorek

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Jentadueto i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jentadueto
3. Jak przyjmować lek Jentadueto
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jentadueto
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Jentadueto i w jakim celu się go stosuje

Nazwa leku to Jentadueto. Lek zawiera dwie różne substancje czynne: linagliptynę i metforminę.

- Linagliptyna należy do grupy leków nazywanych inhibitorami DPP-4 (inhibitory dipeptydylopeptydazy 4).
- Metformina należy do grupy leków nazywanych biguanidami.

Sposób działania leku Jentadueto

Obydwie substancje czynne działają wspólnie w celu kontrolowania stężenia cukru we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą, zwaną cukrzycą typu 2. Lek ten, stosowany razem z dietą i aktywnością fizyczną, poprawia stężenie i skuteczność działania insuliny po posiłku i zmniejsza stężenie cukru wytwarzanego przez organizm.

Lek ten może być stosowany sam lub z niektórymi innymi lekami przeciwcukrzycowymi, np. pochodnymi sulfonilomocznika, empagliflozyną lub insuliną.

Co to jest cukrzyca typu 2?

Cukrzyca typu 2 to choroba, w której organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny, a insulina wytwarzana przez organizm nie działa tak, jak powinna. Organizm może również wytwarzać zbyt wiele cukru. Wówczas cukier (glukoza) gromadzi się we krwi. Może to prowadzić do ciężkich problemów medycznych, jak choroby serca, choroby nerek, ślepotę i amputację.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jentadueto

Kiedy nie przyjmować leku Jentadueto

- jeśli pacjent ma uczulenie na linagliptynę lub metforminę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

- Jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek.
- jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (wysokie stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą: ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust.
- jeśli u pacjenta wystąpił kiedykolwiek cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- jeśli u pacjenta wystąpiło ciężkie zakażenie, takie jak zakażenie płuc, oskrzeli lub nerek. Ciężkie zakażenia mogą doprowadzić do zaburzeń czynności nerek, co może narazić pacjenta na ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- jeśli pacjent utracił dużo wody z organizmu (odwodnienie), np. z powodu długotrwałej lub ciężkiej biegunki, albo jeżeli wymiotował kilka razy z rzędu. Odwodnienie może doprowadzić do zaburzeń czynności nerek, co może narazić pacjenta na ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ostrej niewydolności serca lub u pacjenta ostatnio wystąpił atak serca, występują ostre zaburzenia krążenia (takie jak wstrząs) lub ma trudności w oddychaniu. Może to doprowadzić do niewystarczającego zaopatrzenia tkanek w tlen, co może narazić pacjenta na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.
- jeśli pacjent nadużywa alkoholu, codziennie lub tylko od czasu do czasu, (patrz punkt „Stosowanie leku Jentaduetu z alkoholem”).

Nie należy przyjmować leku Jentaduetu, jeśli wystąpiła u pacjenta którakolwiek z okoliczności wymienionych w powyższych punktach. W razie wątpliwości przed przyjęciem tego leku należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jentaduetu należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1 (organizm pacjenta nie wytwarza insuliny). Nie należy stosować leku Jentaduetu w leczeniu tej choroby.
- jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości choroba trzustki.

Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy ostrego zapalenia trzustki, takie jak ciężki i uporczywy ból brzucha, należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta pojawią się pęcherze na skórze, może to być objaw choroby określanej jako pemfigoid pęcherzowy. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Jentaduetu.

W przypadku wątpliwości czy którekolwiek z powyższych ostrzeżeń dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Jentaduetu należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Cukrzycowe problemy skórne to powszechnie występujące powikłania cukrzycy. Należy przestrzegać zaleceń dotyczących pielęgnacji skóry i stóp, przekazanych przez lekarza lub pielęgniarkę.

Ryzyko kwasicy mleczanowej

Lek Jentaduetu może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (np. ostre ciężkie choroby serca).

Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać czasowo stosowania leku Jentaduetu, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

Należy zaprzestać stosowania leku Jentaduetu i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeżeli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej, bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Jentaduetu podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Jentaduetu.

Podczas leczenia lekiem Jentaduetu lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

Dzieci i młodzież

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Lek Jentaduetu a inne leki

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Jentaduetu przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Jentaduetu.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. U pacjenta może być konieczna częstsza kontrola stężenia glukozy we krwi i ocena czynności nerek lub modyfikacja dawki leku Jentaduetu przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o stosowaniu następujących leków:

- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne),
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb),
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II).
- leki, które mogą zmieniać stężenie metforminy we krwi, szczególnie w przypadku pacjentów z obniżoną czynnością nerek (takie jak werapamil, ryfampicyna, cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol, kryzotynib, olaparyb).
- karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina. Leki te mogą być stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) lub przewlekłego bólu.
- ryfampicyna. Jest to antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń, takich jak gruźlica.

- leki stosowane w leczeniu chorób zapalnych, takich jak astma i zapalenie stawów (kortykosteroidy).
- leki rozszerzające oskrzela (beta-sympatykomimetyki) stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej.
- leki zawierające alkohol.

Stosowanie leku Jentaduetu z alkoholem

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Jentaduetu, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie zaleca się przyjmowania leku Jentaduetu przez kobiety w ciąży. Nie wiadomo, czy ten lek jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

Metformina przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy linagliptyna przenika do mleka kobiecego. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli kobieta chce karmić piersią i jednocześnie stosować ten lek.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Jentaduetu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

Jednakże przyjmowanie leku Jentaduetu w skojarzeniu z lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika lub z insuliną może być przyczyną zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii), co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn lub pracy wykonywanej bez mocnego oparcia dla nóg.

3. Jak przyjmować lek Jentaduetu

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jaką dawkę przyjmować

Ilość leku Jentaduetu, którą pacjent ma przyjmować różni się w zależności od stanu zdrowia pacjenta oraz od aktualnie przyjmowanych przez pacjenta dawek metforminy i (lub) oddzielnych tabletek linagliptyny i tabletek metforminy. Lekarz dokładnie powie, jaką dawkę tego leku pacjent ma przyjmować.

Jak przyjmować ten lek

- jedna tabletką doustnie dwa razy na dobę w dawce przepisanej przez lekarza.
- z posiłkami w celu zmniejszenia możliwości podrażnienia żołądka.

Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej: 5 mg linagliptyny i 2000 mg metforminy chlorowodoru.

Lek Jentadueto należy przyjmować tak długo jak zaleci lekarz, aby uzyskać długotrwałą kontrolę stężenia cukru we krwi. Lekarz może zalecić stosowanie tego leku razem z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym lub insuliną. Wszystkie leki należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepszy wynik leczenia.

Podczas przyjmowania leku Jentadueto należy nadal przestrzegać diety i pamiętać, aby spożycie węglowodanów było równomierne w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni nadal przestrzegać zalecanej diety niskoenergetycznej. Jest mało prawdopodobne, aby stosowanie wyłącznie tego leku doprowadziło do nieprawidłowo małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). W przypadku jednoczesnego przyjmowania leku Jentadueto z pochodną sulfonylomocznika lub z insuliną, może dojść do nadmiernego zmniejszenia stężenia cukru we krwi. Lekarz może wówczas zalecić zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika lub insuliny.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jentadueto

W razie przyjęcia większej niż zalecana ilości tabletek leku Jentadueto, u pacjenta może wystąpić kwasica mleczanowa. Objawy kwasicy mleczanowej mogą być nieswoiste, np. nudności lub silne wymioty, ból brzucha ze skurczami mięśni, złe samopoczucie ogólne z silnym zmęczeniem oraz zaburzenia oddychania. Dalszymi objawami są spadek temperatury ciała i spowolnienie akcji serca. **W razie wystąpienia takich objawów u pacjenta, konieczne może być natychmiastowe leczenie szpitalne, ponieważ kwasica mleczanowa może prowadzić do śpiączki. Należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego leku i od razu skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem (patrz punkt 2). Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.**

Pominięcie przyjęcia leku Jentadueto

Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę leku, powinien ją przyjąć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Jednak jeśli zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki leku, to nie należy przyjmować dawki pominiętej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nigdy nie należy przyjmować dwóch dawek leku o tej samej porze (rano lub wieczorem).

Przerwanie przyjmowania leku Jentadueto

Nie należy przerywać przyjmowania leku Jentadueto, jeśli nie zdecyduje o tym lekarz. Leczenie ma na celu kontrolę stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Niektóre objawy wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej

Należy przerwać przyjmowanie leku Jentadueto i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia następujących objawów, spowodowanych małym stężeniem cukru we krwi (hipoglikemia): drżenie, pocenie się, niepokój, niewyraźne widzenie, mrowienie ust, bledność, zmiany nastroju lub splątanie. Hipoglikemia (częstość występowania: bardzo często; może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) jest znanym działaniem niepożądanym skojarzonego leczenia lekiem Jentadueto z pochodną sulfonylomocznika oraz skojarzonego leczenia lekiem Jentadueto z insuliną.

Lek Jentadueto może bardzo rzadko powodować (może wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10 000) wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **przerwać**

przyjmowanie leku Jentaduetu i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

U niektórych pacjentów występowało zapalenie trzustki (zapalenie trzustki; częstość nieznana, częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Należy ZAPRZESTĄC przyjmowania leku Jentaduetu i natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia któregokolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych:

- Silny i uporczywy ból brzucha (w okolicy żołądka), który może promieniować do pleców, jak również mdłości i wymioty, ponieważ mogą to być objawy zapalenia trzustki.

Inne działania niepożądane leku Jentaduetu obejmują:

U niektórych pacjentów występowały reakcje alergiczne (częstość występowania rzadko; może wystąpić u maksymalnie 1 na 1000 osób), które mogą być ciężkie, w tym świszczący oddech i zadyszka (nadreaktywność oskrzeli, częstość występowania niezbyt często; może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób). U niektórych pacjentów występuje wysypka (częstość występowania niezbyt często), pokrzywka (pokrzywka; częstość występowania rzadko) i obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, które mogą powodować trudności z oddychaniem lub przełykaniem (obrzęk naczynioruchowy; częstość występowania rzadko). Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z wyżej wymienionych oznak choroby należy przerwać stosowanie leku Jentaduetu i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może przepisać lek stosowany w leczeniu reakcji alergicznej i przepisać inny lek stosowany w leczeniu cukrzycy.

Podczas przyjmowania leku Jentaduetu u niektórych pacjentów wystąpiły następujące działania niepożądane:

- Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób): biegunka, zwiększenie aktywności enzymu (lipazy) we krwi
- Niezbyt często: zapalenie nosa lub gardła, kaszel, utrata apetytu (zmniejszenie apetytu), nudności lub wymioty, zwiększona aktywność enzymu we krwi (amylazy), swędzenie (świąd)
- Częstość nieznana: powstawanie pęcherzy na skórze (pemfigoid pęcherzowy)

Działania niepożądane podczas przyjmowania samej linagliptyny:

Wszystkie działania niepożądane samej linagliptyny zostały wymienione w działaniach niepożądanych leku Jentaduetu.

U niektórych pacjentów wystąpiły następujące działania niepożądane podczas stosowania leku Jentaduetu z insuliną:

- Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby, zaparcie
- Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania insuliny.

Działania niepożądane podczas przyjmowania samej metforminy, które nie zostały opisane dla leku Jentaduetu:

- Bardzo często: ból brzucha.
- Często (występują u nie więcej niż 1 na 10 osób): metaliczny smak w ustach (zaburzenia smaku).
- Bardzo rzadko (występują u więcej niż 1 na 10 000 osób): zmniejszone stężenie witaminy B12, zapalenie wątroby (choroba wątroby), reakcje skórne takie jak zaczerwienienie skóry (rumień, wysypka) i pokrzywka.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Jentadueto

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze po: EXP na butelce i pudełku po: Termin ważności: (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli opakowanie zostało uszkodzone lub widoczne są ślady ingerencji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Jentadueto

- Substancjami czynnymi leku są linagliptyna i metforminy chlorowodorek .
Każda tabletkowa powlekana leku Jentadueto 2,5 mg/850 mg zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru.
Każda tabletkowa powlekana leku Jentadueto 2,5 mg/1000 mg zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1000 mg metforminy chlorowodoru.
- Pozostałe składniki to:
 - Rdzeń tabletki: arginina, kopowidon, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna.
 - Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, glikol propylenowy.
Tabletki powlekane leku Jentadueto 2,5 mg/850 mg zawierają ponadto żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek żółty (E172).
Tabletki powlekane leku Jentadueto 2,5 mg/1000 mg zawierają ponadto żelaza tlenek czerwony (E172).

Jak wygląda lek Jentadueto i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane (tabletki) leku Jentadueto 2,5 mg/850 mg są owalne, obustronnie wypukłe, barwy jasnopomarańczowej z wytłoczonym napisem „D2/850” po jednej stronie i logo firmy Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

Tabletki powlekane (tabletki) leku Jentadueto 2,5 mg/1000 mg są owalne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej z wytłoczonym napisem „D2/1000” po jednej stronie i logo firmy Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

Lek Jentadueto jest dostępny w perforowanych, podzielonych na dawki pojedyncze blistrach zawierających 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 i 120 x 1 tabletek powlekanych oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 120 x 1 (2 opakowania po 60 x 1), 180 x 1 (2 opakowania po 90 x 1) i 200 x 1 (2 opakowania po 100 x 1) tabletek powlekanych.

Lek Jentadueto jest również dostępny w plastikowych butelkach z plastikową zakrętką i krzemionkowym środkiem osuszającym w żelu. Butelki zawierają 14, 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 194 00
Grecja

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited
Tel: +353 1 661 4377

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Eli Lilly Italia S.p.A.
Tel: +39 05 5425 71

Κύπρος

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

Latvija

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.