

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 850 mg metforminklorida.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 1000 mg metforminklorida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
Ovalna, bikonveksna, svijetlonarančasta filmom obložena tableta veličine 19,2 mm x 9,4 mm s utisnutom oznakom "D2/850" na jednoj i logom tvrtke na drugoj strani.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
Ovalna, bikonveksna, svijetloružičasta filmom obložena tableta veličine 21,1 mm x 9,7 mm s utisnutom oznakom "D2/1000" na jednoj i logom tvrtke na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Jentaducto je indiciran u odraslih s dijabetes melitusom tipa 2 kao dodatak dijeti i tjelesnoj aktivnosti za poboljšanje kontrole glikemije:

- u bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola na njihovoj maksimalno podnošljivoj dozi samog metformina
- u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje dijabetesa, uključujući inzulin, u bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i tih lijekova
- u bolesnika koji se već liječe kombinacijom linagliptina i metformina u obliku zasebnih tableta.

(za dostupne podatke o različitim kombinacijama vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli s normalnom funkcijom bubrega ($GFR \geq 90$ ml/min)

Dozu antihyperglikemijske terapije Jentaductom potrebno je individualizirati na temelju bolesnikovog trenutnog režima, učinkovitosti i podnošljivosti, pri čemu se ne smije prekoračiti maksimalna preporučena dnevna doza od 5 mg linagliptina plus 2000 mg metforminklorida.

Bolesnici u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola na maksimalnoj podnošljivoj dozi monoterapije metforminom

Za bolesnike u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola metforminom kao monoterapijom, uobičajena početna doza Jentadueta mora osigurati linagliptin u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno (5 mg ukupna dnevna doza) plus doza metformina koja se već uzima.

Bolesnici koji se prebacuju s istovremene primjene linagliptina i metformina

Za bolesnike koji se prebacuju s istovremene primjene linagliptina i metformina, primjenu Jentadueta je potrebno početi na dozi linagliptina i metformina koja se već uzima.

Bolesnici u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola na dvostrukom kombiniranom liječenju s maksimalnom podnošljivom dozom metformina i sulfonilureje

Doza Jentadueta mora osigurati linagliptin u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno (5 mg ukupna dnevna doza) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. Kada se linagliptin plus metforminklorid primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom, može se razmotriti niža doza sulfonilureje kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola dvostrukim kombiniranim liječenjem inzulinom uz maksimalnu podnošljivu dozu metformina

Doza Jentadueta mora osigurati linagliptin u dozi od 2,5 mg dvaput dnevno (ukupna dnevna doza 5 mg) i dozu metformina sličnu dozi koja se već uzima. Kada se kombinacija linagliptin plus metforminklorid primjenjuje zajedno s inzulinom, može biti potrebna niža doza inzulina radi smanjenja rizika od hipoglikemije (vidjeti dio 4.4).

Za različite doze metformina, Jentaduo je dostupan u jačinama od 2,5 mg linagliptina plus 850 mg metforminklorida i 2,5 mg linagliptina plus 1000 mg metforminklorida.

Posebne populacije

Starije osobe

S obzirom da se metformin izlučuje putem bubrega, Jentaduo se mora uzimati s oprezom kako se dob povećava. Praćenje funkcije bubrega je nužno kako bi se pomoglo u prevenciji laktacidoze povezane s metforminom, naročito u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Oštećenje bubrega

GFR treba procijeniti prije početka liječenja lijekovima koji sadrže metformin te najmanje jedanput godišnje nakon toga. U bolesnika s povećanim rizikom od daljnje progresije oštećenja funkcije bubrega i u starijih osoba, funkciju bubrega treba procjenjivati češće, npr. svakih 3-6 mjeseci.

Čimbenike koji mogu povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio 4.4) potrebno je provjeriti prije nego što se počne razmatrati uvođenje metformina u bolesnika s GFR < 60 ml/min.

Ako nije dostupna odgovarajuća jačina lijeka Jentaduo, potrebno je primijeniti pojedinačne komponente zasebno umjesto fiksne kombinacije.

Tablica 1: Doziranje za bolesnike s oštećenjem bubrega

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Maksimalna dnevna doza je 3000 mg. Može se razmotriti sniženje doze s obzirom na slabljenje funkcije bubrega.	Nema prilagođavanja doze
45-59	Maksimalna dnevna doza je 2000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Nema prilagođavanja doze
30-44	Maksimalna dnevna doza je 1000 mg. Početna doza iznosi najviše polovicu maksimalne doze.	Nema prilagođavanja doze
<30	Metformin je kontraindiciran.	Nema prilagođavanja doze

Oštećenje jetre

Jentadueto se ne preporučuje u bolesnika s oštećenjem jetre zbog djelatne tvari metformina (vidjeti dijelove 4.3 i 5.2). Nedostaje kliničko iskustvo s Jentaduetom u bolesnika s oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Jentadueta u djece i adolescenata, u dobi od 0 do 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Jentadueto se uzima dvaput dnevno uz obroke kako bi se smanjile gastrointestinalne nuspojave povezane s metforminom.

Svi bolesnici moraju nastaviti svoju dijetu s odgovarajućom raspodjelom unosa ugljikohidrata tijekom dana. Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom moraju nastaviti režim prehrane s ograničenim energetske unosom.

U slučaju propuštanja doze, potrebno ju je uzeti čim se bolesnik sjeti. Međutim, ne smije se istovremeno uzeti dvostruka doza. U tom je slučaju propuštena dozu potrebno preskočiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bilo koja vrsta akutne metaboličke acidoze (kao što je laktacidoza, dijabetička ketoacidoza).
- Dijabetička predkoma.
- Teško zatajenje bubrega (GFR < 30 ml/min).
- Akutna stanja koja mogu promijeniti bubrežnu funkciju poput: dehidracije, teške infekcije, šoka.
- Bolest koja može uzrokovati hipoksiju tkiva (naročito akutna bolest ili pogoršanje kronične bolesti) poput: dekompenziranog srčanog zatajenja, respiratornog zatajenja, nedavnog infarkta miokarda, šoka.
- Oštećenje jetre, akutna alkoholna intoksikacija, alkoholizam (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Jentadueto se ne smije primjenjivati kod bolesnika s dijabetesom tipa 1.

Hipoglikemija

Kada se na osnovno liječenje metforminom dodao linagliptin uz sulfonilureju, povećala se incidencija hipoglikemije u odnosu na placebo.

Poznato je da sulfonilureje i inzulin izazivaju hipoglikemiju. Stoga se savjetuje oprez kada se Jentaduet primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom i/ili inzulinom. Može se razmotriti sniženje doze sulfonilureje ili inzulina (vidjeti dio 4.2).

Hipoglikemija nije utvrđena kao nuspojava linagliptina, metformina ili kombinacije linagliptin plus metformin. U kliničkim ispitivanjima, stope incidencije hipoglikemije bile su usporedivo niske u bolesnika koji su uzimali linagliptin u kombinaciji s metforminom ili metformin kao monoterapiju.

Laktacidoza

Laktacidoza, vrlo rijetka, ali ozbiljna metabolička komplikacija, najčešće nastaje pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega ili kardiorespiratornoj bolesti ili sepsi. Pri akutnom pogoršanju funkcije bubrega dolazi do nakupljanja metformina, što povećava rizik od laktacidoze.

U slučaju dehidracije (teški proljev ili povraćanje, vrućica ili smanjen unos tekućine), potrebno je privremeno prekinuti primjenu metformina i preporučuje se obratiti se zdravstvenom radniku.

U bolesnika liječenih metforminom potreban je oprez kad se započinje s primjenom lijekova koji mogu akutno oštetiti funkciju bubrega (kao što su antihipertenzivi, diuretici i NSAIL-ovi). Drugi čimbenici rizika za laktacidozu su prekomjerni unos alkohola, insuficijencija jetre, neodgovarajuće kontroliran dijabetes, ketoza, dugotrajno gladovanje i svako stanje povezano s hipoksijom, kao i istodobna primjena lijekova koji mogu uzrokovati laktacidozu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Bolesnici i/ili njegovatelji moraju biti informirani o riziku od laktacidoze. Značajke laktacidoze su acidozna dispneja, bol u abdomenu, grčevi u mišićima, astenija i hipotermija nakon koje slijedi koma. U slučaju sumnje na simptome, bolesnik treba prestati uzimati metformin i odmah potražiti pomoć liječnika. Dijagnostički laboratorijski nalazi pokazuju snižen pH krvi (<7,35), povišene razine laktata u plazmi (>5 mmol/l) i povećan anionski procjep te omjer laktata i piruvata.

Primjena jodiranih kontrastnih sredstava

Intravaskularna primjena jodiranih kontrastnih sredstava može dovesti do nefropatije izazvane kontrastom, što dovodi do nakupljanja metformina i povećanja rizika od laktacidoze. Primjenu metformina treba prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.5.

Funkcija bubrega

GFR je potrebno procijeniti prije početka liječenja i redovito nakon toga, vidjeti dio 4.2. Metformin je kontraindiciran u bolesnika s GFR<30 ml/min i njegovu je primjenu potrebno privremeno prekinuti ako su prisutna stanja koja mijenjaju funkciju bubrega, vidjeti dio 4.3.

Funkcija srca

Bolesnici sa zatajenjem srca imaju veći rizik od hipoksije i oštećenja bubrega. U bolesnika sa stabilnim kroničnim zatajenjem srca, Jentaduet se može primjenjivati uz redoviti nadzor funkcije srca i bubrega. Za bolesnike s akutnim i nestabilnim zatajenjem srca, Jentaduet je kontraindiciran (vidjeti dio 4.3).

Kirurški zahvat

Primjena metformina mora se prekinuti u vrijeme kirurškog zahvata pod općom, spinalnom ili epiduralnom anestezijom. S terapijom se smije ponovno započeti tek nakon što je od kirurškog zahvata ili ponovne uspostave peroralne prehrane prošlo najmanje 48 sati i pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna.

Starije osobe

Nužan je oprez u liječenju bolesnika u dobi od 80 i više godina (vidjeti dio 4.2).

Promjena u kliničkom statusu bolesnika s prethodno kontroliranim dijabetesom tipa 2

S obzirom da Jentadueto sadrži metformin, bolesnik s prethodno dobro kontroliranim dijabetesom tipa 2 na Jentaduetu koji razvije laboratorijske abnormalnosti ili kliničku bolest (naročito nejasno i loše definiranu bolest), mora se hitno ocijeniti u pogledu dokaza ketoacidoze ili laktacidoze. Ocjena mora uključivati elektrolite i ketone u serumu, glukozu u krvi i, ako je indicirano, pH i vrijednost laktata, piruvata i metformina u krvi. Ako nastupi acidoza bilo kojeg oblika, liječenje Jentaduetom mora se smjesta prekinuti, te započeti druge odgovarajuće korektivne mjere.

Akutni pankreatitis

Upotreba Jentaduetu povezana je s rizikom od razvoja akutnog pankreatitisa. U bolesnika koji uzimaju linagliptin opažen je akutni pankreatitis. Tijekom ispitivanja sigurnosti primjene za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA) uz medijan razdoblja promatranja od 2,2 godine, ustanovljeni akutni pankreatitis bio je prijavljen u 0,3% bolesnika liječenih linagliptinom te u 0,1% bolesnika koji su primali placebo. Bolesnike je potrebno informirati o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, potrebno je prekinuti primjenu Jentaduetu; a ukoliko se akutni pankreatitis potvrdi, Jentadueto se ne smije ponovo primijeniti. Potreban je oprez u bolesnika s pankreatitisom u anamnezi.

Bulozni pemfigoid

Bulozni pemfigoid opažen je u bolesnika koji uzimaju linagliptin. Tijekom ispitivanja CARMELINA, bulozni pemfigoid bio je prijavljen u 0,2% bolesnika na liječenju linagliptinom te ni u jednog bolesnika koji je primao placebo. Ako se sumnja na bulozni pemfigoid, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Jentaduetu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Međutim, takva ispitivanja su provedena s pojedinim djelatnim tvarima, tj. linagliptinom i metforminom. Istovremena primjena višekratnih doza linagliptina i metformina nije značajno promijenila farmakokinetiku bilo linagliptina ili metformina u zdravih dobrovoljaca i bolesnika.

Linagliptin

Procjena interakcija lijeka in vitro

Linagliptin je niskokompetetivan te slab do umjeren mehanizmom uvjetovan inhibitor CYP izoenzima CYP3A4, ali ne inhibira druge CYP-izoenzime. Nije induktor CYP izoenzima.

Linagliptin je P-glikoproteinski supstrat koji s niskom potentnošću inhibira prijenos digoksina posredovan P-glikoproteinom. Na osnovi ovih rezultata kao i *in vivo* ispitivanja interakcija lijekova, ne smatra se da linagliptin izaziva interakcije s drugim P-gp supstratima.

Procjena interakcija lijeka in vivo

Učinci drugih lijekova na linagliptin

U nastavku opisani klinički podaci ukazuju da je rizik od klinički značajnih interakcija u istovremenoj primjeni lijekova nizak.

Metformin:

Istovremena primjena višekratnih doza metforminklorida od 850 mg tri puta dnevno s 10 mg linagliptina jedanput dnevno nije klinički značajno promijenila farmakokinetiku linagliptina u zdravih ispitanika.

Sulfonilureje:

Farmakokinetika 5 mg linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže nije se promijenila uslijed istodobne primjene jednokratne doze od 1,75 mg glibenklamida (gliburid).

Ritonavir:

Istovremena primjena jednokratne oralne doze 5 mg linagliptina i višekratnih oralnih doza 200 mg ritonavira, snažnog inhibitora P-glikoproteina i CYP3A4, povećala je AUC i C_{max} linagliptina oko dva, odnosno tri puta. Koncentracije nevezanog lijeka, koje su obično niže od 1% pri terapijskoj dozi linagliptina, povećale su se 4-5 puta nakon istovremene primjene s ritonavinom. Simulacije koncentracija linagliptina u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže, sa ili bez ritonavira, pokazale su da povećanje u izloženosti neće biti povezano s povećanom akumulacijom. Ove promjene u farmakokinetici linagliptina ne smatraju se klinički značajnima. Stoga se ne očekuju klinički značajne interakcije s drugim inhibitorima P-glikoproteina/CYP3A4.

Rifampicin:

Višekratna istovremena primjena 5 mg linagliptina s rifampicinom, potentnim induktorom P-glikoproteina i CYP3A4, rezultirala je smanjenjem AUC i C_{max} linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže za 39,6%, odnosno 43,8% i smanjenom inhibicijom DPP-4 za približno 30% pri najnižoj koncentraciji. Stoga se ne mora nužno postići potpuna djelotvornost linagliptina u kombinaciji sa snažnim P-gp induktorima, osobito pri njihovoj dugotrajnoj primjeni. Istovremena primjena s drugim snažnim induktorima P-glikoproteina i CYP3A4, kao što su karbamazepin, fenobarbital i fenitoin, nije ispitivana.

Učinci linagliptina na druge lijekove

U kliničkim ispitivanjima, kako je opisano u nastavku, linagliptin nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku metformina, gliburida, simvastatina, varfarina, digoksina ili oralnih kontraceptiva, što pruža *in vivo* dokaz za nisku sklonost uzrokovanju interakcija sa supstratima enzima CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina te transporterima organskih kationa (OCT).

Metformin:

Istovremena primjena višekratnih dnevnih doza od 10 mg linagliptina s 850 mg metforminklorida, supstrata OCT-a, nije imala značajan učinak na farmakokinetiku metformina u zdravih ispitanika. Stoga, linagliptin nije inhibitor prijenosa posredovanog OCT-om.

Sulfonilureje:

Istovremena primjena višekratnih oralnih doza od 5 mg linagliptina i jednokratne oralne doze 1,75 mg glibenklamida (gliburid) rezultirala je klinički neznajčajnim smanjenjem i AUC i C_{max} glibenklamida za 14%. S obzirom da se glibenklamid prvenstveno metabolizira putem CYP2C9, ovi podaci također idu u prilog zaključku da linagliptin nije inhibitor CYP2C9. Ne očekuju se klinički značajne interakcije s drugim sulfonilurejama (npr. glipizid, tolbutamid i glimepirid) koje se, poput glibenklamida, prvenstveno eliminiraju putem CYP2C9.

Digoksin:

Istovremena primjena višekratnih dnevnih doza 5 mg linagliptina s višekratnim dozama 0,25 mg digoksina nije imala učinak na farmakokinetiku digoksina u zdravih ispitanika. Stoga, linagliptin ne inhibira prijenos posredovan P-glikoproteinom *in vivo*.

Varfarin:

Višekratne dnevne doze 5 mg linagliptina nisu promijenile farmakokinetiku S(-) ili R(+) varfarina, supstrata izoenzima CYP2C9, koji je bio primijenjen u jednokratnoj dozi.

Simvastatin:

Višekratne dnevne doze linagliptina imale su minimalan učinak na farmakokinetiku simvastatina u stanju dinamičke ravnoteže, osjetljivog supstrata enzima CYP3A4, u zdravih ispitanika. Nakon primjene supraterepijske doze 10 mg linagliptina istovremeno s 40 mg simvastatina dnevno u trajanju od 6 dana, AUC simvastatina u plazmi povećan je za 34%, a C_{max} u plazmi za 10%.

Oralni kontraceptivi:

Istovremena primjena s 5 mg linagliptina nije promijenila farmakokinetiku levonorgestrela ili etinilestradiola u stanju dinamičke ravnoteže.

Metformin

Kombinacija čija primjena zahtijeva mjere opreza

Glukokortikoidi (primijenjeni sistemskim i lokalnim putevima), beta-2 agonisti i diuretici imaju intrinzičnu hiperglikemijsku aktivnost. Bolesnike se mora informirati te im se češće pratiti glukoza u krvi, naročito na početku liječenja takvim lijekovima. Ako je nužno, doza antihiperglikemijskog lijeka mora se prilagoditi tijekom liječenja drugim lijekom ili nakon prekida njegovog uzimanja.

Neki lijekovi mogu štetno utjecati na funkciju bubrega, što može povećati rizik od laktacidoze, npr. NSAID-ovi, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze (COX) II, ACE inhibitore, antagonist receptora angiotenzina II i diuretike, osobito diuretike Henleove petlje. Kad se takvi lijekovi uvode ili primjenjuju u kombinaciji s metforminom, potrebno je pažljivo praćenje funkcije bubrega.

Transporteri organskih kationa (OCT)

Metformin je supstrat i transportera OCT1 i transportera OCT2. Istodobna primjena metformina s

- inhibitorima OCT1 (kao što je verapamil) može smanjiti djelotvornost metformina.
- induktorima OCT1 (kao što je rifampicin) može povećati gastrointestinalnu apsorpciju i djelotvornost metformina.
- inhibitorima OCT2 (kao što su cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) može smanjiti eliminaciju metformina putem bubrega i tako dovesti do povišenja koncentracije metformina u plazmi.
- inhibitorima OCT1 i OCT2 (kao što su krizotinib, olaparib) može promijeniti djelotvornost metformina i njegovu eliminaciju putem bubrega.

Stoga se savjetuje oprez, osobito u bolesnika s oštećenjem bubrega, kad se ti lijekovi primjenjuju istodobno s metforminom, jer se koncentracija metformina u plazmi može povisiti. Ako je potrebno, može se razmotriti i prilagodba doze metformina jer inhibitori/induktori OCT-a mogu promijeniti djelotvornost metformina.

Istodobna primjena koja se ne preporučuje

Alkohol

Intoksikacija alkoholom povezana je s povećanim rizikom od laktacidoze, osobito u slučajevima gladovanja, pothranjenosti ili oštećenja funkcije jetre.

Jodirana kontrastna sredstva

Primjena metformina se mora prekinuti prije ili u vrijeme pretrage metodom oslikavanja i s njegovom primjenom smije se ponovno započeti tek 48 sati poslije, pod uvjetom da je funkcija bubrega bila ponovno procijenjena i da je potvrđeno da je stabilna, vidjeti dijelove 4.2 i 4.4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Primjena linagliptina nije ispitivana na trudnicama. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Ograničeni podaci u trudnica ukazuju da upotreba metformina u trudnica nije povezana s povećanim rizikom od kongenitalnih malformacija. Ispitivanja metformina na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Neklinička ispitivanja utjecaja na reprodukciju nisu ukazala na dodatne teratogene učinke povezane s istovremenom primjenom linagliptina i metformina.

Jentaduet se ne smije primjenjivati u trudnoći. Ako bolesnica namjerava zatrudnjeti, ili ako dođe do trudnoće, liječenje Jentaduetom se mora prekinuti te se prebaciti na liječenje inzulinom čim je prije moguće u cilju smanjenja rizika od fetalnih malformacija povezanih s abnormalnim vrijednostima glukoze u krvi.

Dojenje

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se i metformin i linagliptin izlučuju u mlijeko ženki štakora u laktaciji. Metformin se izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u malim količinama. Nije poznato izlučuje li

se linagliptin u majčino mlijeko. Potrebno je donijeti odluku treba li prekinuti dojenje ili prekinuti primjenu Jentadueta, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nije ispitan učinak Jentadueta na plodnost u ljudi. Nisu primijećene nuspojave linagliptina na plodnost u mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Jentaduetu ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, potrebno je upozoriti bolesnike na rizik od hipoglikemije kada se Jentaduetu uzima u kombinaciji s drugim antidijabeticima za koje se zna da izazivaju hipoglikemiju (npr. sulfonilureje).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Sigurnost linagliptina 2,5 mg dvaput dnevno (ili njegovog bioekvivalenta od 5 mg jedanput dnevno) u kombinaciji s metforminom ocjenjivana je na više od 6800 bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2. U placebom kontroliranim ispitivanjima više od 1800 bolesnika bilo je liječeno terapijskom dozom od 2,5 mg linagliptina dvaput dnevno (ili njegovim bioekvivalentom od 5 mg linagliptina jedanput dnevno) u kombinaciji s metforminom u trajanju $\geq 12/24$ tjedna.

U združenoj analizi sedam placebom kontroliranih ispitivanja, ukupna incidencija štetnih događaja u bolesnika liječenih placebom i metforminom bila je slična skupini na linagliptinu 2,5 mg i metforminu (54,3% i 49,0%). Prekid liječenja zbog štetnih događaja bio je usporediv u bolesnika koji su primali placebo i metformin u usporedbi s bolesnicima liječenim linagliptinom i metforminom (3,8% i 2,9%).

Najčešće prijavljena nuspojava za kombinaciju linagliptin plus metformin bila je proljev (1,6%) s usporedivom stopom kombinacije metformin plus placebo (2,4%).

Hipoglikemija se može pojaviti kada se Jentaduetu primjenjuje zajedno sa sulfonilurejom (≥ 1 slučaj na 10 bolesnika).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u svim kliničkim ispitivanjima s kombinacijom linagliptin+metformin ili uz primjenu pojedinačnih komponenti (linagliptina ili metformina) u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava. Nuspojave koje su prethodno bile prijavljene uz primjenu pojedinačnih djelatnih tvari mogu biti potencijalne nuspojave lijeka Jentaduetu, čak i ako nisu bile opažene u kliničkim ispitivanjima s ovim lijekom.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), ili vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primali linagliptin+metformin kao monoterapiju (kao pojedinačne komponente ili u kombinaciji) ili kao dodatnu terapiju uz druge antidijabetičke terapije u kliničkim ispitivanjima te iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava Nuspojava	Učestalost nuspojave
Infekcije i infestacije	
Nazofaringitis	manje često
Poremećaji imunološkog sustava	
Preosjetljivost (npr. hiperreaktivnost bronha)	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Hipoglikemija ¹	vrlo često
Laktacidoza §	vrlo rijetko
Manjak vitamina B ₁₂ §	vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava	
Poremećaj okusa §	često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Kašalj	manje često
Poremećaji probavnog sustava	
Smanjeni apetit	manje često
Proljev	često
Mučnina	često
Pankreatitis	rijetko #
Povraćanje	manje često
Konstipacija ²	manje često
Bol u abdomenu §	vrlo često
Poremećaji jetre i žuči	
Poremećaji funkcije jetre ²	manje često
Hepatitis §	vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Angioedem	rijetko
Urtikarija	rijetko
Eritem §	vrlo rijetko
Osip	manje često
Pruritus	manje često
Bulozni pemfigoid	rijetko #
Pretrage	
Povišena amilaza	manje često
Povišena lipaza*	često

* na osnovi povišenja lipaze >3xGGN opaženih u kliničkim ispitivanjima

na osnovi *Ispitivanja sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA)*, vidjeti u nastavku

§ nuspojave prijavljene u bolesnika koji su primili metformin kao monoterapiju i koje nisu bile opažene u bolesnika koji su primili Jentadueto. Za dodatne informacije vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za metformin.

¹ nuspojava opažena u kombinaciji Jentadueta sa sulfonilurejom

² nuspojava opažena u kombinaciji Jentadueta s inzulinom

Opis odabranih nuspojava

Hipoglikemija

U jednom ispitivanju linagliptin se davao kao dodatna terapija uz metformin plus sulfonilureja. Kada su se linagliptin i metformin primijenili u kombinaciji sa sulfonilurejom, hipoglikemija je bila najčešće prijavljen štetni događaj (linagliptin plus metformin plus sulfonilureja 23,9% i 16,0% u skupini placebo plus metformin plus sulfonilureja).

Kada su se linagliptin i metformin primijenili u kombinaciji s inzulinom, hipoglikemija je bila najčešće prijavljen štetni događaj, ali se ona pojavila u usporedivoj stopi kada su se placebo i metformin kombinirali s inzulinom (linagliptin plus metformin plus inzulin 29,5% i 30,9% u skupini placebo plus metformin plus inzulin) s niskom stopom teških (koje su zahtijevale pomoć) epizoda (1,5% i 0,9%).

Druge nuspojave

Poremećaji probavnog sustava poput mučnine, povraćanja, proljeva i smanjenog apetita te bol u abdomenu najčešće se javljaju tijekom počinjanja liječenja Jentaduetom ili metforminkloridom te su u većini slučajeva spontano nestale. Za prevenciju se preporučuje uzimanje Jentadueta tijekom ili nakon obroka. Postupno povišenje doze metforminklorida također može poboljšati gastrointestinalnu podnošljivost.

Dugotrajno liječenje metforminom je povezano sa smanjenjem apsorpcije vitamina B₁₂ koja vrlo rijetko može rezultirati klinički značajnim manjkom vitamina B₁₂ (npr. megaloblastična anemija).

Ispitivanje sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA)

U ispitivanju CARMELINA ocijenjena je sigurnost primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege naspram placeba u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom dokazanim na temelju utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi (vidjeti dio 5.1). Ispitivanje je uključilo 3494 bolesnika liječena linagliptinom (5 mg) te 3485 bolesnika koji su primali placebo. Obje terapije bile su dodane standardnom liječenju usmjerenom na postizanje lokalno važećih standarda za HbA_{1c} i kardiovaskularne faktore rizika. Ukupna incidencija štetnih događaja i ozbiljnih štetnih događaja u bolesnika koji su primali linagliptin bila je slična onoj u bolesnika koji su primali placebo. Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja bili su u skladu s otprije poznatim sigurnosnim profilom linagliptina.

U liječenoj populaciji, događaji teške hipoglikemije (koji su zahtijevali pomoć) bili su prijavljeni u 3,0% bolesnika koji su primali linagliptin i u 3,1% bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su od početka ispitivanja uzimali sulfonilureju, incidencija teške hipoglikemije iznosila je 2,0% u bolesnika liječenih linagliptinom te 1,7% u bolesnika koji su primali placebo. Među bolesnicima koji su od početka ispitivanja primjenjivali inzulin, incidencija teške hipoglikemije iznosila je 4,4% u bolesnika liječenih linagliptinom te 4,9% u bolesnika koji su primali placebo.

Tijekom ukupnog razdoblja promatranja u ispitivanju, ustanovljeni akutni pankreatitis prijavljen je u 0,3% bolesnika liječenih linagliptinom te u 0,1% bolesnika koji su primali placebo.

U ispitivanju CARMELINA bulozni pemfigoid bio je prijavljen u 0,2% bolesnika liječenih linagliptinom te ni u jednog bolesnika koji je primao placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Linagliptin

Tijekom kontroliranih kliničkih ispitivanja u zdravih ispitanika, jednokratne doze do 600 mg linagliptina (što odgovara 120 puta većoj dozi od preporučene) nisu bile povezane s povećanjem štetnih događaja, koje je ovisno o dozi. Nema iskustva s dozama iznad 600 mg u ljudi.

Metformin

Hipoglikemija nije uočena uz doze metforminklorida do 85 g, iako se u spomenutim okolnostima pojavila laktacidoza. Visoko predoziranje metforminkloridom ili istovremeni rizici mogu dovesti do laktacidoze. Laktacidoza je hitno medicinsko stanje i mora se liječiti u bolnici. Najučinkovitija metoda uklanjanja laktata i metforminklorida je hemodijaliza.

Zbrinjavanje

U slučaju predoziranja, razumno je primijeniti uobičajene potporne mjere, npr. uklanjanje neapsorbiranog lijeka iz gastrointestinalnog trakta, uz kliničko praćenje, te uspostaviti kliničke mjere prema potrebi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi koji se primjenjuju u dijabetesu, kombinacije oralnih lijekova za snižavanje glukoze u krvi, ATK oznaka: A10BD11

Jentadueto kombinira dva antihyperglikemijska lijeka s komplementarnim mehanizmima djelovanja kako bi se poboljšala kontrola glikemije u bolesnika s dijabetesom tipa 2: linagliptin, inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP-4), i metforminklorid, član skupine bigvanida.

Linagliptin

Mehanizam djelovanja

Linagliptin je inhibitor enzima DPP-4 (dipeptidil peptidaze 4), enzima koji je uključen u inaktivaciju inkretinskih hormona GLP-1 i GIP (glukagonu sličnog peptida 1, inzulintropnog polipeptida ovisnog o glukozu). Ovi hormoni se vrlo brzo razgrađuju putem enzima DPP-4. Oba inkretinska hormona uključena su u fiziološku regulaciju homeostaze glukoze. Inkretini se izlučuju u niskoj bazalnoj razini tijekom dana, a vrijednosti se povisuju neposredno nakon unosa obroka. GLP-1 i GIP povećavaju biosintezu inzulina i sekreciju iz pankreatičnih beta-stanica u prisustvu normalnih i povišenih razina glukoze u krvi. Nadalje, GLP-1 također smanjuje sekreciju glukagona iz pankreatičnih alfa-stanica, rezultirajući smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri. Linagliptin se veže vrlo učinkovito na DPP-4 na reverzibilan način, čime dolazi do održanog povećanja i produljenja vrijednosti aktivnih inkretina. Linagliptin povećava sekreciju inzulina ovisno o glukozu i snižava sekreciju glukagona, što rezultira ukupnim poboljšanjem homeostaze glukoze. Linagliptin se selektivno veže na DPP-4 i pokazuje > 10 000 puta veću selektivnost u odnosu na aktivnost DPP-8 ili DPP-9 *in vitro*.

Metformin

Mehanizam djelovanja

Metforminklorid je bigvanid s antihyperglikemijskim učincima koji snižava i bazalnu i postprandijalnu razinu glukoze u plazmi. Ne potiče sekreciju inzulina te stoga ne dovodi do hipoglikemije.

Metforminklorid može djelovati putem 3 mehanizma:

- (1) smanjenjem proizvodnje glukoze u jetri inhibicijom glukoneogeneze i glikogenolize,
- (2) povećanjem osjetljivosti na inzulin u mišićima i time poboljšanjem perifernog unosa i iskorištavanja glukoze,
- (3) i odgađanjem intestinalne apsorpcije glukoze.

Metforminklorid potiče intracelularnu sintezu glikogena djelovanjem na glikogen sintazu.

Metforminklorid povećava prijenosni kapacitet svih tipova membranskih prijenosnika glukoze (GLUT) koji su do danas poznati

U ljudi, neovisno o njegovom djelovanju na glikemiju, metforminklorid ima povoljne učinke na metabolizam lipida. To se pokazalo pri primjeni terapijskih doza u kontroliranim kliničkim

ispitivanjima srednjeg ili dugog trajanja: metforminklorid smanjuje vrijednosti ukupnog kolesterola, LDL kolesterola i triglicerida.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Linagliptin kao dodatak terapiji metforminom

Djelotvornost i sigurnost linagliptina u kombinaciji s metforminom u bolesnika s nedostatnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom bila je ocijenjena u dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna. Linagliptin dodan metforminu je pokazao značajna poboljšanja u HbA_{1c} (-0,64% promjene u usporedbi s placebom) od prosječne početne vrijednosti HbA_{1c} od 8%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte (FPG) za -21,1 mg/dl i postprandijalnoj razini glukoze 2 sata nakon obroka (PPG) za -67,1 mg/dl u usporedbi s placebom, a ujedno je veći udio bolesnika postigao ciljni HbA_{1c} od < 7,0% (28,3% u skupini na linagliptinu naspram 11,4% u skupini na placebo). Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina.

U placebom kontroliranom faktorijalnom ispitivanju početne terapije u trajanju 24 tjedna, linagliptin 2,5 mg dvaput dnevno u kombinaciji s metforminom (500 mg ili 1000 mg dvaput dnevno) pružio je značajna poboljšanja parametara glikemije u usporedbi s bilo kojom monoterapijom kao što je opisano u tablici 3 (prosječna početna vrijednost HbA_{1c} 8,65%).

Tablica 3: Parametri glikemije pri završnom posjetu (ispitivanje u trajanju 24 tjedna) za linagliptin i metformin, u obliku monoterapije i u kombinaciji u bolesnika s dijabetes melitusom tipa 2 u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola dijetom i tjelesnom aktivnošću.

	Placebo	Linagliptin 5 mg jedanput dnevno ¹	Metformin klorid 500 mg dvaput dnevno	Linagliptin 2,5 mg dvaput dnevno ¹ + metforminklorid 500 mg dvaput dnevno	Metformin klorid 1000 mg dvaput dnevno	Linagliptin 2,5 mg dvaput dnevno ¹ + metforminklorid 1000 mg dvaput dnevno
HbA_{1c} (%)						
Broj bolesnika	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Razlika od skupine na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (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)
Bolesnici (n, %) s postignutim HbA _{1c} <7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Bolesnici (%) koji su primili simptomatsko liječenje („rescue treatment“)	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Broj bolesnika	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Početna vrijednost (srednja vrijednost)	203	195	191	199	191	196
Promjena od početne vrijednosti (prilagođena srednja vrijednost)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Razlika od skupine na placebo (prilagođena srednja vrijednost) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Ukupna dnevna doza linagliptina iznosi 5 mg

Srednja smanjenja od početne vrijednosti u HbA_{1c} općenito su bila veća u bolesnika s višom početnom vrijednošću HbA_{1c}. Učinci na lipide u plazmi bili su općenito neutralni. Smanjenje tjelesne težine u skupini koja je primala kombinaciju linagliptina i metformina bilo je slično smanjenju opaženom u skupini koja je primala samo metformin ili placebo. Nije bilo promjene u težini od početne vrijednosti u bolesnika koji su primali samo linagliptin. Incidencija hipoglikemije bila je slična u liječenim

skupinama (placebo 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformin 2,1% i linagliptin 2,5 mg plus metformin dvaput dnevno 1,4%).

Djelotvornost i sigurnost linagliptina 2,5 mg dvaput dnevno naspram 5 mg jedanput dnevno u kombinaciji s metforminom u bolesnika s nedostatnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom bila je ocijenjena u dvostruko slijepom placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 12 tjedana. Linagliptin 5 mg jedanput dnevno i 2,5 mg dvaput dnevno dali su usporediva (CI: -0,07; 0,19) značajna smanjenja HbA_{1c} od -0,80% (od početne vrijednosti 7,98%), i -0,74% (od početne vrijednosti 7,96%) u usporedbi s placebom. Primijećena incidencija hipoglikemije kod bolesnika liječenih linagliptinom bila je slična placebo. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina.

Linagliptin kao dodatak kombiniranom liječenju metforminom i sulfonilurejom

Provedeno je placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna u svrhu ocjene djelotvornosti i sigurnosti linagliptina od 5 mg, u odnosu na placebo, kod bolesnika koji nisu dostatno liječeni kombinacijom metformina i sulfonilureje. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA_{1c} (promjena od -0,62% u usporedbi s placebom), u odnosu na prosječan početni HbA_{1c} od 8,14%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja u bolesnika koji su postigli ciljni HbA_{1c} od < 7,0% (31,2% u skupini na linagliptinu naspram 9,2% u skupini na placebo) i također za razinu glukoze u plazmi natašte (FPG) sa smanjenjem od -12,7 mg/dl u usporedbi sa skupinom na placebo. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina.

Linagliptin kao dodatak kombiniranom liječenju metforminom i empagliflozinom

U bolesnika u kojih nije postignuta odgovarajuća kontrola pomoću metformina i empagliflozina (10 mg (n=247) ili 25 mg (n=217)), 24-tjedno liječenje dodatnom terapijom linagliptinom 5 mg dovelo je do smanjenja prilagođene srednje vrijednosti HbA_{1c} u odnosu na početnu vrijednost za -0,53% (značajna razlika naspram dodatne terapije placebo -0,32% (95% CI -0,52, -0,13) odnosno za -0,58% (značajna razlika naspram dodatne terapije placebo -0,47% (95% CI -0,66%; -0,28)). Statistički značajno veći udio bolesnika s početnom vrijednošću HbA_{1c} ≥ 7,0% i liječenih linagliptinom 5 mg postigli su ciljnu vrijednost HbA_{1c} < 7% u usporedbi s placebo.

Linagliptin u kombinaciji s metforminom i inzulinom

Provedeno je placebom kontrolirano ispitivanje u trajanju od 24 tjedna u svrhu ocjene djelotvornosti i sigurnosti linagliptina (5 mg jedanput dnevno) kao dodatak inzulinu sa ili bez metformina. 83% bolesnika u ovom ispitivanju uzimalo je metformin u kombinaciji s inzulinom. Linagliptin u kombinaciji s metforminom plus inzulin doveo je do značajnih poboljšanja HbA_{1c} u ovoj podskupini, s prilagođenom prosječnom promjenom od -0,68% (CI: -0,78; -0,57) u odnosu na početnu vrijednost (prosječna početna vrijednost HbA_{1c} 8,28%) u usporedbi s placebo u kombinaciji s metforminom plus inzulin. Nije bilo značajnih promjena tjelesne težine u odnosu na početnu vrijednost u bilo kojoj od skupina.

Podaci iz 24-mjesečne terapije linagliptinom kao dodatkom metforminu u usporedbi s glimepiridom

U ispitivanju koje je uspoređivalo djelotvornost i sigurnost dodavanja linagliptina 5 mg ili glimepirida (srednja doza od 3 mg) u bolesnika s nedostatnom kontrolom glikemije na monoterapiji metforminom, prosječna smanjenja HbA_{1c} bila su -0,16% s linagliptinom (prosječna početna vrijednost HbA_{1c} 7,69%) i -0,36% s glimepiridom (prosječna početna vrijednost HbA_{1c} 7,69%) sa srednjom razlikom liječenja od 0,20% (97,5% CI: 0,09, 0,299). Incidencija hipoglikemije u skupini na linagliptinu (7,5%) bila je značajno niža nego u skupini na glimepiridu (36,1%). Bolesnici liječeni linagliptinom pokazali su značajno prosječno smanjenje od početne vrijednosti u tjelesnoj težini u usporedbi sa značajnim porastom težine u bolesnika koji su primali glimepirid (-1,39 u odnosu na +1,29 kg).

Linagliptin kao dodatna terapija u starijih bolesnika (dob ≥ 70 godina) s dijabetesom tipa 2

Djelotvornost i sigurnost linagliptina kod starijih bolesnika (dob ≥ 70 godina) s dijabetesom tipa 2 ocjenjivana je u dvostruko slijepom ispitivanju u trajanju 24 tjedna. Bolesnici su primali metformin, i/ili sulfonilureju, i/ili inzulin kao osnovno liječenje. Doze osnovne antidijabetičke terapije bile su stabilne tijekom prvih 12 tjedana, nakon čega su bile dozvoljene prilagodbe. Linagliptin je pokazao značajna poboljšanja u HbA_{1c} (promjena od -0,64% u usporedbi s placebo nakon 24 tjedna), u odnosu na

prosječnu početnu vrijednost HbA_{1c} od 7,8%. Linagliptin je također pokazao značajna poboljšanja glukoze u plazmi natašte u usporedbi s placebom. Tjelesna težina nije se značajno razlikovala između skupina.

U združenoj analizi starijih bolesnika (dob \geq 70 godina) s dijabetesom tipa 2 (n=183) koji su uzimali i metformin i bazalni inzulin kao osnovnu terapiju, kombinacija linagliptina i metformina plus inzulin pružila je značajna poboljšanja za parametre HbA_{1c}, s prilagođenom prosječnom promjenom od -0,81% (CI: -1,01; -0,61) u odnosu na početnu vrijednost (prosječna početna vrijednost HbA_{1c} 8,13%), u usporedbi s placebom u kombinaciji s metforminom plus inzulin.

Ispitivanje sigurnosti primjene linagliptina za kardiovaskularni sustav i bubrege (CARMELINA)

CARMELINA je bilo randomizirano ispitivanje u 6979 bolesnika s dijabetesom tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim (KV) rizikom dokazanim na temelju utvrđene makrovaskularne ili bubrežne bolesti u anamnezi koji su bili liječeni linagliptinom 5 mg (3494) ili placebom (3485) dodanima standardnom liječenju usmjerenom na postizanje lokalno važećih standarda za HbA_{1c}, KV faktore rizika i bubrežnu bolest. Ispitivana populacija uključivala je 1211 (17,4%) bolesnika u dobi \geq 75 godina i 4348 (62,3%) bolesnika s oštećenjem bubrega. Približno 19% populacije imalo je eGFR \geq 45 do $<$ 60 ml/min/1,73 m², 28% populacije imalo je eGFR \geq 30 do $<$ 45 ml/min/1,73 m², a 15% ih je imalo eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m². Srednja vrijednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 8,0%.

Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da dokaže neinferiornost za primarnu kardiovaskularnu mjeru ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od prve pojave kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (3P-MACE). Bubrežna kompozitna mjera ishoda bila je definirana kao smrt zbog bubrežnih uzroka ili održani završni stadij bubrežne bolesti ili održano smanjenje eGFR-a za 40% ili više.

Nakon medijana praćenja od 2,2 godine, linagliptin, kada je bio dodan uobičajenom liječenju, nije povećao rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja ili događaja bubrežnog ishoda. Nije bilo povećanog rizika od hospitalizacije zbog zatajenja srca, što je bila dodatno procijenjena mjera ishoda promatrana u odnosu na uobičajeno liječenje bez linagliptina u bolesnika s dijabetesom tipa 2 (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4 Kardiovaskularni i bubrežni ishodi prema terapijskim skupinama u ispitivanju CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Omjer hazarda (95% CI)
	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	
Broj bolesnika	3494		3485		
Primarna KV kompozitna mjera (kardiovaskularna smrt, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundarna bubrežna kompozitna mjera (smrt zbog bubrežnih uzroka, ESRD, održano smanjenje eGFR-a za 40%)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalitet zbog svih uzroka	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV smrt	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* BG=bolesnik-godina

** Test na neinferiornost radi pokazivanja da je gornja granica za 95% CI za omjer hazarda manja od 1,3

U analizama progresije albuminurije (promjena s normoalbuminurije na mikro- ili makroalbuminuriju, ili s mikroalbuminurije na makroalbuminuriju) ocijenjeni omjer hazarda iznosio je 0,86 (95% CI 0,78, 0,95) za linagliptin naspram placeba.

Ispitivanje kardiovaskularne sigurnosti primjene linagliptina (CAROLINA)

CAROLINA je bila randomizirano ispitivanje u 6033 bolesnika s ranim dijabetesom tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom ili utvrđenim komplikacijama koji su bili liječeni linagliptinom 5 mg (3023) ili glimepiridom 1 - 4 mg (3010) dodanim uz standardno liječenje (uključujući osnovnu terapiju metforminom u 83% bolesnika) s ciljem postizanja regionalnih standarda za HbA_{1c} i kardiovaskularne faktore rizika. Srednja dob za ispitivanu populaciju iznosila je 64 godine i uključivala je 2030 (34%) bolesnika u dobi od ≥ 70 godina. Ispitivana populacija uključila je 2089 (35%) bolesnika s kardiovaskularnom bolešću i 1130 (19%) bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega uz eGFR < 60 ml/min/1,73 m² na početku ispitivanja. Srednja vrijednost HbA_{1c} na početku ispitivanja iznosila je 7,15%.

Ispitivanje je bilo ustrojeno tako da dokaže neinferiornost za primarnu kardiovaskularnu mjeru ishoda, koja je bila kompozitna mjera sastavljena od prve pojave kardiovaskularne smrti ili infarkta miokarda (MI) bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (3P-MACE).

Nakon medijana praćenja od 6,25 godina, linagliptin, kada je bio dodan uz standardno liječenje, nije povećao rizik od velikih štetnih kardiovaskularnih događaja (vidjeti tablicu 5) u usporedbi s glimepiridom. Rezultati su bili konzistentni za bolesnike liječene metforminom i one bez metformina.

Tablica 5 Veliki štetni kardiovaskularni događaji (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) i mortalitet po liječenoj skupini u ispitivanju CAROLINA

	Linagliptin 5mg		Glimepirid (1 - 4 mg)		Omjer hazarda (95% CI)
	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	Broj ispitanika (%)	Stopa incidencije na 1000 BG*	
Broj bolesnika	3023		3010		
Primarna KV kompozitna mjera (kardiovaskularna smrt, MI bez smrtnog ishoda, moždani udar bez smrtnog ishoda)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitet zbog svih uzroka	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV smrt	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacija zbog zatajenja srca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* BG=bolesnik-godina

** Test na neinferiornost radi pokazivanja da je gornja granica za 95% CI za omjer hazarda manja od 1,3

Tijekom ukupnog razdoblja liječenja (medijan vremena liječenja 5,9 godina) stopa bolesnika s umjerenom ili teškom hipoglikemijom iznosila je 6,5% na linagliptinu naspram 30,9% na glimepiridu, teška hipoglikemija javila se u 0,3% bolesnika na linagliptinu naspram 2,2% na glimepiridu.

Metformin

Prospektivno randomizirano (UKPDS) ispitivanje je utvrdilo dugotrajne pozitivne učinke intenzivne kontrole glukoze u krvi u bolesnika s dijabetesom tipa 2. Analiza rezultata u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom liječenih metforminom nakon neuspjeha samo dijete, pokazala je:

- Značajno smanjenje apsolutnog rizika od svih dijabetičkih komplikacija u skupini koja je uzimala metformin (29,8 događaja /1000 bolesnik-godina) naspram skupine koja je bila samo na dijete (43,3 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0023$, i naspram skupina liječenih sulfonilurejom i inzulinom kao monoterapijom (40,1 događaja/1000 bolesnik-godina), $p=0,0034$,
- Značajno smanjenje apsolutnog rizika od smrtnosti povezane s dijabetesom: metformin 7,5 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijete 12,7 događaja/1000 bolesnik-godina, $p=0,017$,
- Značajno smanjenje apsolutnog rizika od ukupne smrtnosti: metformin 13,5 događaja/1000 bolesnik-godina naspram samo dijete 20,6 događaja/1000 bolesnik-godina, ($p=0,011$), i naspram skupina koje su liječene monoterapijom sulfonilurejom i inzulinom 18,9 događaja/1000 bolesnik-godina ($p=0,021$),
- Značajno smanjenje apsolutnog rizika od infarkta miokarda: metformin 11 događaja/1000 bolesnik-godina, samo dijete 18 događaja/1000 bolesnik-godina, ($p=0,01$).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Jentaduetu u svim podskupinama pedijatrijske populacije s dijabetesom tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ispitivanja bioekvivalencije na zdravim ispitanicima pokazala su da su Jentaduetu (linagliptin/metforminklorid) kombinirane tablete bioekvivalentne istovremenoj primjeni linagliptina i metforminklorida u obliku odvojenih tableta.

Primjena Jentadueta 2,5/1000 mg s hranom nije rezultirala promjenom u ukupnoj izloženosti linagliptinu. S metforminom nije bilo promjene u AUC, međutim srednja vršna koncentracija metformina u serumu smanjila se za 18% kada se uzimao s hranom. Odgođeno vrijeme do postizanja vršnih koncentracija u serumu za 2 sata opaženo je pri uzimanju metformina uz hranu. Nije vjerojatno da su ove promjene klinički značajne.

Sljedeće izjave odražavaju farmakokinetička svojstva pojedinačnih djelatnih tvari Jentadueta.

Linagliptin

Farmakokinetika linagliptina je opsežno ispitana u zdravih ispitanika i bolesnika s dijabetesom tipa 2. Nakon oralne primjene doze od 5 mg kod zdravih dobrovoljaca ili bolesnika, linagliptin se vrlo brzo apsorbirao, s pojavom vršnih koncentracija u plazmi (medijan T_{max}) 1,5 sat nakon doziranja.

Koncentracije linagliptina u plazmi padaju na trofazni način s dugim terminalnim poluvijekom (terminalni poluvijek linagliptina iznosi više od 100 sati), što je uglavnom povezano sa saturabilnim, čvrstim vezanjem linagliptina na DPP-4 te ne pridonosi akumulaciji djelatne tvari. Učinkoviti poluvijek za akumulaciju linagliptina, kao što je određeno iz oralne primjene višekratnih doza od 5 mg linagliptina iznosi približno 12 sati. Nakon jednokratnog dnevnog doziranja 5 mg linagliptina stanje dinamičke ravnoteže koncentracije u plazmi se postiže trećom dozom. AUC linagliptina u plazmi se povećava oko 33% nakon doza od 5 mg u stanju dinamičke ravnoteže u usporedbi s prvom dozom. Koeficijenti varijacije u istog ispitanika i između ispitanika za AUC linagliptina bili su niski (12,6%, odnosno 28,5%). Zbog vezanja linagliptina na DPP-IV, koje je ovisno o koncentraciji, farmakokinetika linagliptina temeljena na ukupnoj izloženosti nije linearna, doista, ukupni AUC linagliptina u plazmi povećao se manje od proporcionalnog s dozom, dok se nevezani AUC ugrubo povećao proporcionalno s dozom. Farmakokinetika linagliptina bila je općenito slična kod zdravih osoba i kod bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Apsorpcija

Apsolutna bioraspoloživost linagliptina je oko 30%. Istovremena primjena visokomasnog obroka s linagliptinom je produljila vrijeme do postizanja C_{max} za 2 sata i smanjila C_{max} za 15%, ali nije primijećen učinak na AUC_{0-72h} . Ne očekuje se klinički značajan učinak promjena u C_{max} i T_{max} ; stoga se linagliptin može primjenjivati sa ili bez hrane.

Distribucija

Kao rezultat vezanja u tkivima prosječni prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon jednostruke intravenske doze linagliptina od 5 mg primijenjene na zdravim osobama je oko 1 110 litara, što ukazuje na ekstenzivnu distribuciju linagliptina u tkivima. Vezanje linagliptina na proteine plazme ovisi o koncentraciji, smanjujući se s oko 99% pri 1 nmol/l na 75-89% pri ≥ 30 nmol/l, što odražava saturaciju vezanja na DPP-4 s porastom koncentracije linagliptina. Pri visokim koncentracijama, gdje je DPP-4 potpuno zasićen, 70-80% linagliptina se veže na druge proteine plazme osim DPP-4, stoga je 20-30% ostalo nevezano u plazmi.

Biotransformacija

Nakon oralne doze [^{14}C] linagliptina od 10 mg oko 5% radioaktivnosti izlučuje se putem urina. Metabolizam ima sporednu ulogu u eliminaciji linagliptina. Pronađen je jedan glavni metabolit s relativnom izloženosti od 13,3% linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže za koji je otkriveno da je farmakološki neaktivan te stoga ne pridonosi DPP-4-inhibicijskoj aktivnosti linagliptina u plazmi.

Eliminacija

Nakon primjene doze oralnog [^{14}C] linagliptina kod zdravih osoba oko 85% primijenjene radioaktivnosti bilo je eliminirano putem fecesa (80%) ili urina (5%) unutar 4 dana od doziranja. Bubrežni klirens je pri stanju dinamičke ravnoteže bio oko 70 ml/min.

Oštećenje bubrega

U stanju dinamičke ravnoteže izloženost linagliptinu kod bolesnika s blagim oštećenjem bubrega bila je usporediva sa zdravim osobama. U umjerenom oštećenju bubrega primijećeno je umjereno povećanje u izloženosti od oko 1,7 puta u usporedbi s kontrolnom skupinom. Izloženost kod T2DM-bolesnika s

teškim oštećenjem bubrega bila je povećana za oko 1,4 puta u usporedbi s T2DM-bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Predviđanja za AUC linagliptina u stanju dinamičke ravnoteže kod bolesnika s ESRD-om (bolešću bubrega u završnoj fazi) ukazala su na usporedivu izloženost s onom kod bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega. Nadalje, ne očekuje se eliminacija linagliptina u terapijski značajnom stupnju putem hemodijalize ili peritonealne dijalize. Ne preporučuje se prilagodba doze linagliptina u bolesnika s oštećenjem bubrega ; stoga se liječenje linagliptinom može nastaviti u obliku pojedinačne tablete pri istoj ukupnoj dnevnoj dozi od 5 mg ako se prekine s primjenom Jentadueta zbog dokaza o oštećenju bubrega.

Oštećenje jetre

U bolesnika s blagim, umjerenim i teškim oštećenjem jetre (prema Child-Pughovoj klasifikaciji), prosječni AUC i C_{max} linagliptina slični su odgovarajućim zdravim kontrolama nakon primjene višestrukih doza 5 mg linagliptina.

Indeks tjelesne mase (BMI)

Indeks tjelesne mase nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi podataka farmakokinetičke analize skupina faze I i faze II. Provedena su klinička ispitivanja prije odobrenja za stavljanje lijeka u promet do BMI koji odgovara 40 kg/m².

Spol

Spol nije imao klinički značajan učinak na farmakokinetiku linagliptina na osnovi podataka farmakokinetičke analize skupina faze I i faze II.

Starije osobe

Dob nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku linagliptina na temelju podataka farmakokinetičke analize skupine faze I i faze II. Stariji ispitanici (65 do 80 godina, najstariji bolesnik imao je 78 godina) imali su usporedive koncentracije linagliptina u plazmi u usporedbi s mlađim osobama. Koncentracije linagliptina na kraju dozirnog intervala bile su također mjerene na starijim osobama (dob \geq 70 godina) s dijabetesom tipa 2 u fazi III ispitivanja u trajanju 24 tjedna. Koncentracije linagliptina u ovom ispitivanju bile su unutar raspona prethodno primijećenih vrijednosti kod mlađih bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Pedijatrijska populacija

U pedijatrijskom ispitivanju faze 2 istražila se farmakokinetika i farmakodinamika 1 mg i 5 mg linagliptina u djece i adolescenata u dobi od \geq 10 do $<$ 18 godina sa šećernom bolešću tipa 2. Opaženi farmakokinetički i farmakodinamički odgovori bili su sukladni onima pronađenima u odraslih ispitanika. Linagliptin u dozi od 5 mg pokazao se superioran dozi od 1 mg u pogledu inhibicije DPP-4 pri najnižoj koncentraciji (72% naspram 32%, $p=0,0050$) i doveo je do brojčano većeg smanjenja u pogledu prilagođene srednje vrijednosti promjene od početnog HbA_{1c} (-0,63% naspram -0,48%, bez značajne razlike). Zbog ograničenih podataka, rezultate je potrebno tumačiti s oprezom.

Rasa

Rasa nije imala primjetan učinak na koncentracije linagliptina u plazmi na osnovi kompozitne analize dostupnih farmakokinetičkih podataka, uključujući bolesnike bjelačkog, južnoameričkog, afričkog i azijskog porijekla. Nadalje je pronađeno da su farmakokinetičke karakteristike linagliptina bile slične u posvećenim ispitivanjima faze I u japanskih, kineskih i bjelačkih zdravih ispitanika te afroameričkih bolesnika s dijabetesom tipa 2.

Metformin

Apsorpcija

Nakon oralne doze metformina, T_{max} se postiže u roku 2,5 sata. Apsolutna bioraspoloživost tablete metforminklorida od 500 mg ili 850 mg iznosi približno 50-60% u zdravih ispitanika. Nakon oralne doze, neapsorbirana frakcija nađena u fecesu iznosila je 20-30%.

Nakon peroralne primjene apsorpcija metforminklorida je saturabilna i nepotpuna. Pretpostavlja se da farmakokinetika apsorpcije metformin hidroklorida nije linearna.

Pri preporučenim dozama metforminklorida i režimima doziranja koncentracije u plazmi pri stanju dinamičke ravnoteže se postiže u roku 24 do 48 sati i općenito iznose manje od 1 mikrogram/ml. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, maksimalne vrijednosti metforminklorida u plazmi (C_{max}) nisu prelazile 5 mikrograma/ml, čak niti pri maksimalnim dozama.

Hrana smanjuje stupanj i neznatno odgađa apsorpciju metforminklorida. Nakon primjene doze od 850 mg, opažena je 40% niža vršna koncentracija u plazmi, 25%-tno smanjenje vrijednosti AUC (*engl. area under the curve*) i 35-minutno produljenje vremena do postizanja vršne koncentracije u plazmi. Klinički značaj ovih smanjenja nije poznat.

Distribucija

Vežanje na proteine plazme je neznatno. Metforminklorid se razdjeljuje u eritrocite. Vršna razina u krvi niža je od vršne razine u plazmi te se javlja približno u isto vrijeme. Crvene krvne stanice najvjerojatnije predstavljaju sekundarni odjeljak distribucije. Prosječni volumen distribucije (Vd) varirao je između 63-276 l.

Biotransformacija

Metforminklorid se izlučuje u nepromijenjenom obliku putem urina. Nisu prepoznati metaboliti u ljudi.

Eliminacija

Bubrežni klirens metforminklorida je > 400 ml/min što pokazuje da se metforminklorid eliminira putem glomerularne filtracije i tubularne sekrecije. Nakon oralne doze vidljivi terminalni poluvijek eliminacije iznosi približno 6,5 sati.

Kada je bubrežna funkcija oštećena, bubrežni klirens je smanjen proporcionalno klirensu kreatinina i stoga je poluvijek eliminacije produljen, dovodeći do povišenih razina metforminklorida u plazmi.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje jednokratne doze: nakon primanja jednokratnih doza metforminklorida 500 mg, pedijatrijski bolesnici su pokazali sličan farmakokinetički profil onom primijećenom u zdravih odraslih osoba.

Ispitivanja višekratnih doza: podaci su ograničeni na jedno ispitivanje. Nakon ponovljenih doza od 500 mg dvaput dnevno tijekom 7 dana u pedijatrijskih bolesnika smanjile su se vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) i sistemska izloženost (AUC_{0-t}) za približno 33%, odnosno 40% u usporedbi s odraslim dijabetičarima koji su primali ponovljene doze od 500 mg dvaput dnevno tijekom 14 dana. S obzirom da se doza individualno titrira na temelju kontrole glikemije, ovo ima ograničen klinički značaj.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Linagliptin plus metformin

Ispitivanja opće toksičnosti u štakora u trajanju do 13 tjedana provedena su istovremenom primjenom linagliptina i metformina. Jedina opažena interakcija između linagliptina i metformina bila je smanjenje porasta tjelesne težine. Druga dodatna toksičnost izazvana kombinacijom linagliptina i metformina nije bila opažena pri vrijednostima AUC izloženosti do 2, odnosno 23 puta višim od izloženosti u ljudi.

Ispitivanje embrio-fetalnog razvoja u skotnih štakora nije ukazalo na teratogene učinke pripisane istovremenoj primjeni linagliptina i metformina pri vrijednostima AUC izloženosti do 4, odnosno 30 puta većoj od izloženosti u ljudi.

Linagliptin

Jetra, bubrezi i gastrointestinalni trakt najvažniji su ciljni organi toksičnosti kod miševa i štakora pri ponovljenim dozama linagliptina koje su preko 300 puta više nego kod izloženosti ljudi. Kod štakora, učinci na reproduktivne organe, štitnjaču i limfoidne organe primijećeni su pri dozama preko 1500 puta višima nego kod izloženosti u ljudi. Primijećene su snažne pseudoalergijske reakcije u pasa pri srednjim dozama, sa sekundarnim učinkom izazivanja kardiovaskularnih promjena koje su se smatrale specifičnima za pse. Jetra, bubrezi, želudac, reproduktivni organi, timus, slezena i limfni čvorovi bili su ciljni organi toksičnosti kod cynomolgus majmuna pri dozama 450 puta višima nego kod

izloženosti u ljudi. Pri izloženosti većoj od 100 puta od one kod ljudi glavni nalaz bila je nadražnost želuca kod ovih majmuna.

Linagliptin i njegov glavni metabolit nisu pokazali genotoksični potencijal.

2-godišnja ispitivanja kancerogenosti oralne doze u štakora i miševa nisu otkrila dokaze kancerogenosti u štakora i mužjaka miševa. Značajno veća incidencija malignih limfoma samo u ženki miševa, pri najvišim dozama (> 200 puta više od izloženosti kod ljudi), se ne smatra značajnom za ljude (objašnjenje: nije povezano s liječenjem već s visokovarijabilnom pozadinskom incidencijom). Na temelju ovih ispitivanja nema razloga za zabrinutost zbog kancerogenosti u ljudi.

NOAEL za plodnost, rani razvoj embrija i teratogenost kod štakora postavljen je na doze > 900 puta više od izloženosti kod ljudi. NOAEL za toksičnost za majke, embrij/fetus i leglo štakora bio je 49 puta viši od doza u ljudi. Nisu primijećeni teratogeni učinci u kunića pri dozama > 1000 puta višima od izloženosti kod ljudi. NOAEL pri 78 puta većoj izloženosti od one u ljudi, dobiven je za embriofetalnu toksičnost kod kunića, a za toksičnost majke NOAEL je bio 2,1 puta viši od izloženosti kod ljudi. Stoga se ne smatra vjerojatnim da linagliptin utječe na reprodukciju pri terapijskim izloženostima u ljudi.

Metformin

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

arginin
kopovidon
magnezijev stearat
kukuruzni škrob
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

Film ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
žuti željezov oksid (E172)
crveni željezov oksid (E172)
propilenglikol

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

Film ovojnica

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
talk
crveni željezov oksid (E172)
propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Blister

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Boca

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

- Veličine pakiranja od 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 filmom obloženih tableta i višestruka pakiranja koja sadrže 120 (2 pakiranja od 60 x 1), 180 (2 pakiranja od 90 x 1), 180 (3 pakiranja od 60 x 1) i 200 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze od aluminijske pokrovne folije i bazne folije od PVC/poliklorotrifluoroetilen/PVC-a.
- Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s plastičnim zatvaračem na navoj i zaštitnom folijom (aluminijsko poliesterska višeslojna folija) te silikagelom kao sredstvom za sušenje. Veličine pakiranja od 14, 60 i 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete

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

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. srpnja 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. ožujka 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku su dostupne na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
84 x 1 filmom obložena tableta
90 x 1 filmom obložena tableta
98 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta
120 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jentaduet 2,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VIŠESTRUKA PAKIRANJA – SREDNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA – 2,5 MG/850 MG
FILMOM OBLOŽENE TABLETE**

1. NAZIV LIJEKA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
90 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
100 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – OMOTANO PROZIRNOM FOLIJOM –UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR –2,5 MG/850 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 60 x 1 filmom obloženom tabletom
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 90 x 1 filmom obloženom tabletom
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 100 x 1 filmom obloženom tabletom
Višestruko pakiranje koje sadrži 3 pakiranja, svako sa 60 x 1 filmom obloženom tabletom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA BLISTERE

1. NAZIV LIJEKA

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 x 1 filmom obložena tableta
14 x 1 filmom obložena tableta
28 x 1 filmom obložena tableta
30 x 1 filmom obložena tableta
56 x 1 filmom obložena tableta
60 x 1 filmom obložena tableta
84 x 1 filmom obložena tableta
90 x 1 filmom obložena tableta
98 x 1 filmom obložena tableta
100 x 1 filmom obložena tableta
120 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Jentaduet 2,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:

SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

**VIŠESTRUKA PAKIRANJA – SREDNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA–
2,5 MG/1000 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE**

1. NAZIV LIJEKA

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

60 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
90 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.
100 x 1 filmom obložena tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA VANJSKOM OMOTU VIŠESTRUKOG PAKIRANJA – OMOTANO PROZIRNOM FOLIJOM – UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR – 2,5 MG/1000 MG FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 60 x 1 filmom obloženom tabletom
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 90 x 1 filmom obloženom tabletom
Višestruko pakiranje koje sadrži 2 pakiranja, svako sa 100 x 1 filmom obloženom tabletom
Višestruko pakiranje koje sadrži 3 pakiranja, svako sa 60 x 1 filmom obloženom tabletom

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA I NALJEPNICA - HDPE BOCA (TOČKE 17. I 18. PRIMJENJIVE SAMO ZA KUTIJU)

1. NAZIV LIJEKA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 850 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/780/012 14 filmom obloženih tableta
EU/1/12/780/013 60 filmom obloženih tableta
EU/1/12/780/014 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jentaduet 2,5 mg/850 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA I NALJEPNICA - HDPE BOCA (TOČKE 17. I 18. PRIMJENJIVE SAMO ZA KUTIJU)

1. NAZIV LIJEKA

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete
linagliptin/metforminklorid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 1000 mg metforminklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

14 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
180 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/780/026 14 filmom obloženih tableta
EU/1/12/780/027 60 filmom obloženih tableta
EU/1/12/780/028 180 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Jentaduet
2,5 mg/1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Jentadueto 2,5 mg / 850 mg filmom obložene tablete
Jentadueto 2,5 mg / 1000 mg filmom obložene tablete
linagliptin/metforminklorid

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primjetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Jentadueto i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jentadueto
3. Kako uzimati Jentadueto
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Jentadueto
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Jentadueto i za što se koristi

Naziv ovog lijeka je Jentadueto. Sadrži dvije različite djelatne tvari, linagliptin i metformin.

- linagliptin pripada skupini lijekova koji se nazivaju DPP-4 inhibitori (inhibitori dipeptidil peptidaze-4).
- metformin pripada skupini lijekova koji se nazivaju bigvanidi.

Kako djeluje Jentadueto

Dvije djelatne tvari djeluju zajedno u cilju kontrole vrijednosti šećera u krvi u odraslih osoba s oblikom dijabetesa koji se naziva dijabetes melitus tipa 2. Zajedno s dijetom i tjelovježbom, ovaj lijek pomaže u poboljšanju vrijednosti i učinaka inzulina nakon obroka te snižava količinu šećera koju proizvodi Vaše tijelo.

Ovaj lijek se može primjenjivati sam ili s nekim drugim lijekovima za dijabetes poput sulfonilureje, empagliflozina ili inzulina.

Što je dijabetes tipa 2?

Dijabetes tipa 2 je stanje u kojem Vaše tijelo ne stvara dovoljno inzulina, a inzulin kojeg je Vaše tijelo proizvelo ne djeluje onako dobro kako bi trebao. Tijelo također može proizvesti previše šećera. U tom slučaju, šećer (glukoza) se nakuplja u krvi, što može dovesti do ozbiljnih medicinskih problema poput bolesti srca, bolesti bubrega, sljepoće i amputacije.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Jentadueto

Nemojte uzimati Jentadueto

- ako ste alergični na linagliptin ili metformin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako imate jako smanjenu funkciju bubrega;
- ako imate nekontrolirani dijabetes uz, primjerice, tešku hiperglikemiju (visoka razina glukoze u krvi), mučninu, povraćanje, proljev, brz gubitak tjelesne težine, laktacidozu (vidjeti „Rizik od

- laktacidoze“ niže) ili ketoacidozu. Ketoacidoza je stanje u kojem se tvari koje se nazivaju „ketonska tijela“ nakupljaju u krvi i mogu dovesti do dijabetičke predkome. Simptomi uključuju bol u trbuhu, ubrzano i duboko disanje, pospanost ili Vam dah ima neobičan voćni miris;
- ako ste ikad imali dijabetičku pretkomu;
 - ako imate tešku infekciju kao što je infekcija koja pogađa pluća ili bronhe ili pak bubrege. Teške infekcije mogu dovesti do problema s bubrežima te Vas izložiti riziku od laktacidoze (vidjeti „Upozorenja i mjere opreza“);
 - ako ste izgubili puno vode iz tijela (dehidracija), npr. uslijed dugotrajnog ili teškog proljeva ili ako ste povraćali nekoliko puta uzastopce. Dehidracija može dovesti do problema s bubrežima što Vas može izložiti riziku od laktacidoze (vidjeti „Upozorenja i mjere opreza“);
 - ako se liječite zbog akutnog zatajenja srca ili ste nedavno imali srčani udar ili imate teške probleme s cirkulacijom (kao što je šok) ili imate poteškoće s disanjem. To može dovesti do nedostatne opskrbe tkiva kisikom i izložiti Vas riziku od laktacidoze (vidjeti dio „Upozorenja i mjere opreza“);
 - ako imate probleme s jetrom;
 - ako konzumirate alkohol, bilo svakodnevno ili tek povremeno (vidjeti dio „Jentadueto i alkohol“).

Ne uzimajte Jentadueto ako se nešto od prethodno navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije početka primjene ovog lijeka.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Jentadueto ako:

- imate dijabetes tipa 1 (kada Vaše tijelo ne proizvodi inzulin). Jentadueto se ne smije primjenjivati u liječenju ovog stanja.
- uzimate inzulin ili antidijabetik poznat kao ‘sulfonilureja’, liječnik će Vam možda sniziti dozu inzulina ili sulfonilureje ako neki od njih uzimate u kombinaciji s Jentaduetom kako bi se izbjegle pretjerano niske vrijednosti šećera u krvi (hipoglikemija).
- ako imate ili ste imali bolest gušterače.

Ako imate simptome akutne upale gušterače, poput stalne jake boli u trbuhu, morate se odmah obratiti Vašem liječniku.

Ako primijetite mjehuriće na koži, to može biti znak stanja pod imenom bulozni pemfigoid. Vaš liječnik može zatražiti da prestanete uzimati Jentadueto.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od prethodno navedenog na Vas, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete Jentadueto.

Problemi s kožom su česta komplikacija u dijabetesu. Savjetuje Vam se slijediti preporuke za njegu kože i stopala koje su Vam dali liječnik ili medicinska sestra.

Rizik od laktacidoze

Zbog sadržanog metformina, Jentadueto može uzrokovati vrlo rijetku, ali vrlo ozbiljnu komplikaciju koja se naziva laktacidoza, osobito ako Vam bubrezi ne rade ispravno. Rizik od razvoja laktacidoze također je povećan uz nekontrolirani dijabetes, ozbiljne infekcije, dugotrajno gladovanje ili uzimanje alkohola, dehidraciju (dodatne informacije vidjeti niže), tegobe s jetrom i sva zdravstvena stanja u kojima dio tijela ima smanjenu opskrbu kisikom (kao što je akutna teška srčana bolest).

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite nakratko uzimati Jentadueto ako imate stanje koje može biti povezano s dehidracijom (značajan gubitak tjelesnih tekućina) kao što je jako povraćanje, proljev, vrućica, izloženost toplini ili ako pijete manje tekućine nego obično. Obratite se liječniku za daljnje upute.

Prestanite uzimati Jentadueto i odmah se obratite liječniku ili otiđite u najbližu bolnicu ako osjetite neke od simptoma laktacidoze, jer to stanje može dovesti do kome. Simptomi laktacidoze uključuju:

- povraćanje
- bol u trbuhu (bol u abdomenu)
- grčevi u mišićima
- opće loše osjećanje uz jaki umor
- otežano disanje
- smanjena tjelesna temperatura i usporen rad srca

Laktacidoza je hitno stanje i mora se liječiti u bolnici.

Ako se morate podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu, morate prestati uzimati lijek Jentaduetu tijekom i još neko vrijeme nakon zahvata. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Jentaduetu.

Tijekom liječenja lijekom Jentaduetu, liječnik će Vam provjeravati funkciju bubrega najmanje jedanput godišnje ili češće ako ste starija osoba i/ili ako Vam se funkcija bubrega pogoršava.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne preporučuje djeci i adolescentima ispod 18 godina.

Drugi lijekovi i Jentaduetu

Ako trebate dobiti injekciju kontrastnog sredstva koje sadrži jod u krvnu žilu, na primjer, u sklopu rendgenskog snimanja ili skeniranja, morate prestati uzimati lijek Jentaduetu prije ili u vrijeme injekcije. Liječnik će odlučiti kada morate prekinuti i kada ćete nastaviti s liječenjem lijekom Jentaduetu.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Možda ćete češće morati raditi pretrage glukoze u krvi ili testove funkcije bubrega ili će Vam liječnik trebati prilagoditi dozu lijeka Jentaduetu. Osobito je važno spomenuti sljedeće:

- lijekove koji povećavaju stvaranje mokraće (diuretici)
- lijekove koji se primjenjuju za liječenje boli i upale (NSAIL i COX-2-inhibitori, kao što su ibuprofen i celekoksib)
- određene lijekove za liječenje povišenog krvnog tlaka (ACE inhibitori i antagonisti receptora angiotenzina II)
- lijekove koji mogu promijeniti količinu metformina u Vašoj krvi, osobito ako imate smanjenu funkciju bubrega (kao što su verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol, krizotinib, olaparib).
- karbamazepin, fenobarbital ili fenitoin. Oni se mogu primjenjivati u kontroli (epileptičkih) napadaja ili kronične boli.
- rifampicin. Ovo je antibiotik koji se primjenjuje u liječenju infekcija kao što je tuberkuloza.
- lijekovi koji se primjenjuju u liječenju bolesti koje uključuju upalu, poput astme i artritisa (kortikosteroidi).
- bronhodilatatori (β -simpatomimetici) za liječenje bronhalne astme.
- lijekovi koji sadrže alkohol.

Jentaduetu s alkoholom

Izbjegavajte prekomjerni unos alkohola dok uzimate lijek Jentaduetu jer to može povećati rizik od laktacidoze (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza").

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Jentaduetu se ne smije primjenjivati ako ste trudni. Nije poznato je li ovaj lijek štetan za nerođeno dijete.

Metformin prolazi u majčino mlijeko u malim količinama. Nije poznato prolazi li linagliptin u majčino mlijeko. Obratite se svom liječniku ako želite dojiti tijekom primjene ovog lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Jentaduetu ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Međutim, uzimanje Jentadueta u kombinaciji s lijekovima koji se nazivaju sulfonilureje ili s inzulinom može dovesti do pretjerano niskih vrijednosti šećera u krvi (hipoglikemija), što može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima i rad bez čvrstog uporišta.

3. Kako uzimati Jentaduetu

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Količina Jentadueta koju ćete uzeti varira ovisno o Vašem stanju i dozama metformina i/ili pojedinačnih tableta linagliptina i metformina, koje trenutno uzimate. Liječnik će Vam reći točnu dozu ovog lijeka koju ćete uzimati.

Kako uzimati ovaj lijek

- jedna tableta dvaput dnevno kroz usta u dozi koju je propisao Vaš liječnik.
- uz obroke radi smanjenja mogućnosti tegoba sa želucem.

Ne smijete prekoračiti maksimalnu preporučenu dnevnu dozu od 5 mg linagliptina i 2000 mg metforminklorida.

Nastavite uzimati Jentaduetu sve dok to Vaš liječnik propisuje kako biste mogli i dalje pomoći kontroli svog šećera u krvi. Liječnik Vam može propisati ovaj lijek u kombinaciji s drugim oralnim antidijabetikom ili inzulinom. Upamtite da se svi lijekovi uzimaju prema uputama liječnika kako bi se postigao maksimalan rezultat za Vaše zdravlje.

Potrebno je nastaviti svoju dijetu tijekom liječenja Jentaduetom i pobrinuti se da je Vaš unos ugljikohidrata ravnomjerno raspoređen tijekom dana. Ako imate prekomjernu težinu, nastavite svoju dijetu s ograničenim energetske unosom prema uputama. Ne smatra se da ovaj lijek sam uzrokuje neuobičajeno nizak šećer u krvi (hipoglikemija). Kada se Jentaduetu primjenjuje sa sulfonilurejom ili inzulinom može doći do niskih vrijednosti šećera u krvi te Vam liječnik može sniziti dozu sulfonilureje ili inzulina.

Ako uzmete više Jentadueta nego što ste trebali

Ako uzmete više Jentadueta tableta nego što ste trebali, možete doživjeti laktacidozu. Simptomi laktacidoze su nespecifični kao što su mučnina ili jako povraćanje, bol u trbuhu uz grčeve mišića, općeniti osjećaj lošeg stanja uz težak umor i otežano disanje. Daljnji simptomi su snižena tjelesna temperatura i usporeni otkucaji srca. **Ako Vam se to dogodi, potrebno Vam je hitno bolničko liječenje, jer laktacidoza može dovesti do kome. Odmah prestanite uzimati ovaj lijek i odmah se obratite liječniku ili najbližoj bolnici (vidjeti dio 2). Uzmite sa sobom pakiranje lijeka.**

Ako ste zaboravili uzeti Jentaduetu

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite ju čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu. Nikad nemojte uzeti dvije doze istovremeno (ujutro ili navečer).

Ako prestanete uzimati Jentaduetu

Nastavite uzimati Jentaduetu sve dok Vam liječnik ne odredi drugačije. Time pomažete da se Vaš šećer u krvi drži pod kontrolom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Neki simptomi zahtijevaju hitnu medicinsku pomoć

Morate prestati uzimati Jentaduetu i odmah se javiti liječniku ako imate sljedeće simptome niskog šećera u krvi (hipoglikemija): drhtanje, znojenje, tjeskoba, zamućeni vid, trnci na usnicama, bljedilo, promjena raspoloženja, ili smetenost. Hipoglikemija (učestalost vrlo česta (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)) je prepoznata kao nuspojava kombinacije Jentadueta i sulfonilureje te kombinacije Jentadueta i inzulina.

Jentaduetu može uzrokovati vrlo rijetku (mogu se javiti u do 1 korisnika na 10 000), ali vrlo ozbiljnu nuspojavu koja se naziva laktacidoza (vidjeti dio "Upozorenja i mjere opreza"). Ako Vam se to dogodi, morate **prestati uzimati lijek Jentaduetu i odmah se obratiti liječniku ili otići u najbližu bolnicu**, jer laktacidoza može dovesti do kome.

Neki bolesnici su imali upalu gušterače (pankreatitis; učestalost je rijetka odnosno može se javiti u do 1 na 1000 osoba).

PRESTANITE uzimati Jentaduetu i odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- Tešku i stalnu bol u abdomenu (područje trbuha), koja se može protezati skroz do leđa, te mučninu i povraćanje, jer to može biti znak upale gušterače (pankreatitis).

Druge nuspojave Jentadueta uključuju:

Neki bolesnici su imali alergijske reakcije (učestalost rijetka) koje mogu biti teške, uključujući piskanje u plućima i kratkoću daha (bronhalna hiperreaktivnost; učestalost manje česta (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)). Neki bolesnici su imali osip (učestalost manje česta), koprivnjaču (urtikarija; učestalost rijetka), i otečenost lica, usana, jezika i grla što može uzrokovati otežano disanje ili gutanje (angioedem; učestalost rijetka). Ako imate neki od gore navedenih znakova bolesti, prekinite s primjenom Jentadueta te se odmah javite liječniku. Liječnik Vam može propisati lijek za liječenje alergijske reakcije i drugi lijek za dijabetes.

Neki su bolesnici imali sljedeće nuspojave tijekom uzimanja Jentadueta:

- Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): proljev, povišene vrijednosti enzima u krvi (povišena lipaza), mučnina
- Manje često: upala nosa ili grla (nazofaringitis), kašalj, gubitak apetita (smanjeni apetit), povraćanje, povišene vrijednosti enzima amilaze u krvi (povišena amilaza), svrbež (pruritus)
- Rijetko: stvaranje mjehura na koži (bulozni pemfigoid)

Neki bolesnici su imali sljedeće nuspojave tijekom uzimanja Jentadueta s inzulinom

- Manje često: poremećaji jetrene funkcije, zatvor

Nuspojave kada se metformin uzima sam, koje nisu opisane za Jentaduetu:

- Vrlo često: bolovi u truhu.
- Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): metalni okus (poremećaj okusa).
- Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba): smanjene vrijednosti vitamina B₁₂, hepatitis (problem s jetrom), reakcije na koži kao što su crvenilo kože (eritem).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Jentaduetu

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru, boci i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Blister: Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Boca: Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Jentaduetu sadrži

- Djelatne tvari su linagliptin i metforminklorid.
Svaka Jentaduetu 2,5 mg/850 mg filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 850 mg metforminklorida.
Svaka Jentaduetu 2,5 mg/1000 mg filmom obložena tableta sadrži 2,5 mg linagliptina i 1000 mg metforminklorida.
- Pomoćne tvari su:
 - jezgra tablete: arginin, kopovidon, magnezijev stearat, kukuruzni škrob, silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
 - film ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), talk, propilenglikol.
Jentaduetu 2,5 mg/850 mg filmom obložene tablete također sadrže crveni željezov oksid (E172) i žuti željezov oksid (E172).
Jentaduetu 2,5 mg/1000 mg filmom obložene tablete također sadrže crveni željezov oksid (E172).

Kako Jentaduetu izgleda i sadržaj pakiranja

Jentaduetu 2,5 mg/850 mg tablete su ovalne, bikonveksne, svijetlonarančaste filmom obložene tablete (tablete). Imaju oznaku "D2/850" utisnutu na jednoj strani te logo Boehringer Ingelheima na drugoj strani.

Jentaduetu 2,5 mg/1000 mg tablete su ovalne, bikonveksne, svijetloružičaste filmom obložene tablete (tablete). Imaju oznaku "D2/1000" utisnutu na jednoj strani te logo Boehringer Ingelheima na drugoj strani.

Jentaduetu je dostupan u obliku perforiranih blistera djeljivih na jedinične doze s 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 filmom obloženom tabletom i višestrukim pakiranjima sa 120 x 1 (2 pakiranja od 60 x 1), 180 x 1 (2 pakiranja od 90 x 1), 180 x 1 (3 pakiranja od 60 x 1) i 200 x 1 (2 pakiranja od 100 x 1) filmom obloženom tabletom.

Jentaduetu je također dostupan u plastičnim bocama s plastičnim zatvaračem na navoj i silikagelom kao sredstvom za sušenje. Boce sadrže 14, 60 ili 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku su dostupne na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.