

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn oranġjo ċar, ta' 19.2 mm x 9.4 mm imnaqqxa b'"D2/850" fuq naħa waħda u l-logo tal-kumpanija fuq in-naħa l-oħra.

Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn roża ċar, ta' 21.1 mm x 9.7 mm imnaqqxa b'"D2/1000" fuq naħa waħda u l-logo tal-kumpanija fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Jentaduetto huwa indikat fl-adulti b'dijabete mellitus tip 2 bħala aġġuntiv għad-dieta u l-eżerċizzju biex itejjeb il-kontroll glicemiku:

- f'pazjenti kkontrollati b'mod mhux adegwat fuq id-doża ttollerata b'mod massimali tagħhom ta' metformin waħdu.
- f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn għall-kura tad-dijabete, inkluż l-insulina, f'pazjent li huma kkontrollati b'mod mhux adegwat b'metformin u dawn il-prodotti mediċinali.
- f'pazjenti li diġà qegħdin jiġu kkurati bil-kombinazzjoni ta' linagliptin u metformin bħala pilloli separati.

(ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1 għal data disponibbli dwar kombinazzjonijiet differenti).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti b'funzjoni renali normali ($GFR \geq 90$ mL/min)

Id-doża ta' terapija antiiperglicemika b'Jentaduetto għandha tiġi individwalizzata fuq il-baži tal-programm tal-kura attwali, l-effettività, u t-tollerabilità tal-pazjent filwaqt li ma taqbiżx id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 5 mg ta' linagliptin flimkien ma' 2,000 mg ta' metformin hydrochloride.

Pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat fuq id-doża massima ttollerata ta' metformin mogħti waħdu

Għal pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat fuq metformin waħdu, id-doża tal-bidu tas-soltu ta' Jentaduetto għandha ttiprovdi linagliptin iddożat bħala 2.5 mg darbtejn kuljum (5 mg doża totali ta' kuljum) flimkien mad-doża ta' metformin li diġà tkun qed tittiehed.

Pazjenti li jkun qed jaqilbu mill-għoti flimkien ta' linagliptin u metformin

Għal pazjenti li jkun qed jaqilbu mill-għoti flimkien ta' linagliptin u metformin, Jentaduetto għandu jinbeda fid-doża ta' linagliptin u metformin li diġà tkun qed tittiehed.

Pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat fuq terapija kombinata doppja bid-doża massima ttollerata ta' metformin u sulphonylurea

Id-doża ta' Jentaduetto għandha ttiprovdi linagliptin iddożat bħala 2.5 mg darbtejn kuljum (5 mg doża totali ta' kuljum) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà tkun qed tittiehed. Meta linagliptin flimkien ma' metformin hydrochloride jintuża flimkien ma' sulphonylurea, doża iktar baxxa ta' sulphonylurea tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat fuq terapija kombinata doppja b'insulina u bid-doża massima ttollerata ta' metformin

Id-doża ta' Jentaduetto għandha ttiprovdi linagliptin iddożat bħala 2.5 mg darbtejn kuljum (5 mg doża totali ta' kuljum) u doża ta' metformin simili għad-doża li diġà tkun qed tittiehed. Meta linagliptin ma' metformin hydrochloride jintużaw flimkien mal-insulina, doża iktar baxxa ta' insulina tista' tkun meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju ta' ipoglicemija (ara sezzjoni 4.4).

Għad-doži differenti ta' metformin, Jentaduetto hu disponibbli f'qawwiet ta' 2.5 mg ta' linagliptin flimkien ma' 850 mg ta' metformin hydrochloride u 2.5 mg ta' linagliptin flimkien ma' 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Billi metformin jitneħħa mill-kliwi, Jentaduetto għandu jintuża b'kawtela hekk kif l-età tizdied. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi hu meħtieġ biex jgħin fil-prevenzjoni ta' aċidoži lattika assoċjata ma' metformin, partikularment fl-anzjani (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment tal-kliwi

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment renali u fl-anzjani, il-funzjoni renali għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur.

F'pazjenti b'GFR <60 mL/min fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidoži lattika (ara 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

Jekk ma tkunx disponibbli qawwa adegwata ta' Jentaduetto, għandhom jiġu użati monokomponenti individwali minflok il-kombinazzjoni ta' doża fissa.

Tabella 1: Pożoloġija għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

GFR mL/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Doża massima ta' kuljum hi 3000 mg F'konnessjoni ma' funzjoni renali li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	Ebda aġġustament tad-doża
45-59	Doża massima ta' kuljum hi 2000 mg L-ogħla doża inizjali hi daqs nofs id-doża massima.	Ebda aġġustament tad-doża
30-44	Doża massima ta' kuljum hi 1000 mg. L-ogħla doża inizjali hi daqsnofs id-doża massima.	Ebda aġġustament tad-doża
<30	Metformin huwa kontraindikant	Ebda aġġustament tad-doża

Indeboliment tal-fwied

Jentaduetto mhux irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minhabba s-sustanza attiva metformin (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2). M'hemm esperjenza klinika b'Jentaduetto f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Popolazzjoni pedjatrika

Jentaduetto huwa kontraindikant fit-tfal u adolexxenti minn età ta' 0 sa 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Jentaduetto għandu jittiehed darbtejn kuljum mal-ikel biex inaqas ir-reazzjonijiet avversi gastrointestinali assoċjati ma' metformin.

Il-pazjenti kollha għandhom ikomplu d-dieta tagħhom b'distribuzzjoni adegwata ta' teħid ta' karboidrati matul il-jum. Pazjenti b'piż żejjed għandhom ikomplu d-dieta ta' enerġija ristretta tagħhom.

Jekk wiehed jinsa jiehu doża, din għandha tittiehed hekk kif il-pazjent jiftakar. Madankollu, m'għandhiex tittiehed doża doppja fl-istess hin. F'dak il-każ, id-doża li ma tkunx ittiedet għandha tinqabeż.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika)
- Prekoma dijabetika.
- Insuffiċjenza renali severa (GFR < 30 ml/min).
- Kundizzjonijiet akuti bil-potenzjal li jibdlu l-funzjoni tal-kliwi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni severa, xokk.
- Marda li tista' tikkawża nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (b'mod speċjali marda akuta, jew aggravament ta' marda kronika) bħal insuffiċjenza kardijaka mhux kumpensata, insuffiċjenza respiratorja, infart mijokardijaku riċenti, u xokk.
- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta tal-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Jentaduetto m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete ta' tip 1.

Ipoglicemija

Meta linagliptin żdied ma' sulphonylurea fuq sfond ta' metformin, l-inċidenza ta' ipoglicemija żdiedet fuq dik tal-placebo.

Hu magħruf li sulphonylureas u l-insulina jikkawżaw l-ipoglicemija. Għalhekk, wiehed għandu joqgħod attent meta Jentaduetto jintuża flimkien ma' sulphonylurea u/jew insulina. Tnaqqis fid-doża tas-sulphonylurea jew ta' insulina tista' tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.2).

L-ipoglicemija mhijiex identifikata bħala reazzjoni avversa għal linagliptin, metformin, jew linagliptin flimkien ma' metformin. Fil-provi kliniċi, ir-rati ta' inċidenza ta' ipoglicemija kienu komparattivament baxxi f'pazjenti li kienu qed jieħdu linagliptin flimkien ma' metformin jew metformin waħdu.

Aċidożi lattika

Aċidożi lattika, komplikazzjoni metabolika rari ħafna iżda serja, il-biċċa l-kbira sseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali jew mard kardjorespiratorju jew sepsi. Akkumulazzjoni ta' metformin isseħħ ma' aggravar akut tal-funzjoni renali u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika.

F'każ ta' deidratazzjoni (dijarea severa jew rimettar, deni jew tnaqqis fit-teħid ta' fluwidu), metformin għandu jitwaqqaf b'mod temporanju u huwa rakkomandat kuntatt ma' professjonist fil-kura tas-saħħa.

Prodotti mediċinali li jistgħu jfixxlu l-funzjoni renali b'mod akut (bħal sustanzi kontra l-pressjoni għolja, diuretici u NSAIDs) għandhom jinbdew b'kawtela f'pazjenti ttrattati b'metformin. Fatturi oħra ta' riskju għal aċidożi lattika huma konsum eċċessiv ta' alkoħol, insuffiċjenza epatika, dijabete ikkontrollata b'mod mhux adegwat, ketożi, sawm fit-tul u kwalunkwe kundizzjoni assoċjata ma' nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti, kif ukoll l-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali li jistgħu jikkawżaw aċidożi lattika (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.5).

Pazjenti u/jew dawk li jikkurawhom għandhom jiġu infurmati dwar ir-riskju ta' aċidożi lattika. Aċidożi lattika hija kkaratterizzata minn qtugħ ta' nifs aċidotiku, uġiġh addominali, bugħawwieġ fil-muskoli, astenija u ipotermija segwiti minn koma. F'każ ta' sintomi suspettati, il-pazjent għandu jieqaf jieħu metformin u jfittex attenzjoni medika immedjata. Sejbiet dijanjostiċi tal-laboratorju huma tnaqqis fil-pH tad-demem (< 7.35), żieda fil-livelli ta' lactate fil-plażma (>5 mmol/l) u żieda fl-*anion gap* u l-proporzjon ta' lactate/pyruvate.

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

Għoti intravaskulari ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati jista' jwassal għal nefropatija kkwawzata mill-kuntrast, li twassal għal akkumulazzjoni ta' metformin u riskju akbar ta' aċidożi lattika. Metformin għandu jitwaqqaf qabel jew fil-ħin tal-proċedura tat-teħid tal-immagni u m'għandux jerġa' jinbada qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun giet evalwata mill-ġdid u nstabt li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5.

Funzjoni renali

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbada t-trattament u b'mod regolari wara dan, ara sezzjoni 4.2. Metformin huwa kontraindikata f'pazjenti b'GFR <30 mL/min u għandu jitwaqqaf temporanjament fil-preżenza ta' kundizzjonijiet li jibdlu l-funzjoni renali, ara sezzjoni 4.3).

Funzjoni tal-qalb

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb huma f'riskju ogħla ta' nuqqas ta' ossiġenu fit-tessuti u ta' insuffiċjenza tal-kliwi. F'pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb kronika stabbli, Jentaduetto jista' jintuża filwaqt li jitwettaq monitoraġġ regolari tal-funzjoni tal-qalb u tal-kliwi. Għal pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb akuta u mhux stabbli, Jentaduetto mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.3).

Intervent kirurġiku

Metformin għandu jitwaqqaf fil-hin ta' kirurġija taħt anestezija ġenerali, fis-sinsla tad-dahar jew epidurali. It-terapija tista' terġa' tinbeda mill-ġdid mhux qabel 48 siegħa wara l-kirurġija jew wara li tinbeda mill-ġdid nutrizzjoni orali u bil-patt li l-funzjoni renali tkun ġiet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli.

Anzjani

Għandu jkun hemm kawtela meta tingħata kura lil pazjenti li għandhom 80 sena u aktar (ara sezzjoni 4.2).

Tibdil fl-istat kliniku ta' pazjenti b'dijabete ta' tip 2 ikkontrollata fil-pasat

Billi Jentadueto fih metformin, pazjent b'dijabete ta' tip 2 li fil-pasat kienet ikkontrollata tajjeb b' Jentadueto li jiżviluppa anormalitajiet fir-riżultati tal-laboratorju jew mard kliniku (b' mod speċjali mard vag li ma jkunx definit tajjeb) għandu jiġi evalwat fil-pront għal evidenza ta' ketoacidożi jew acidożi lattika. L-evalwazzjoni għandha tinkludi l-livell ta' elettroliti u ketoni fis-serum, il-livell tal-glucose fid-demm u, jekk indikat, il-pH tad-demm, u l-livelli ta' lactate, pyruvate, u metformin. Jekk isseħħ acidożi ta' kwalunkwe waħda minn dawn iż-żewġ forom, Jentadueto jrid jitwaqqaf immedjatament u jinbdew miżuri korrettivi adattati oħrajn.

Pankreatite akuta

L-użu ta' Jentadueto ġie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Pankreatite akuta kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jieħdu linagliptin. Fi studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali (CARMELINA) b'perjodu medjan ta' osservazzjoni ta' 2.2 snin, kienet irrappurtata pankreatite akuta aġġudikata f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u f'0.1% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite akuta. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Jentadueto għandu jitwaqqaf; jekk pankreatite akuta tiġi kkonfermata, Jentadueto m'għandux jinbeda mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' pankreatite.

Pemfigojd bulluża

Pemfigojd bulluża kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jieħdu linagliptin. Fl-istudju CARMELINA, pemfigojd bulluża kienet irrappurtata f'0.2% tal-pazjenti li kienu fuq trattament b'linagliptin u fl-ebda pazjent fuq il-placebo. Jekk ikun hemm suspett ta' pemfigojd bulluża, Jentadueto għandu jitwaqqaf.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni. Madankollu, studji bħal dawn saru bis-sustanzi attivi individwali, i.e. linagliptin u metformin. L-għoti flimkien ta' dozi multipli ta' linagliptin u metformin ma bidlux b' mod sinifikanti l-farmakokinetika ta' linagliptin jew metformin f'voluntiera b'saħħithom u pazjenti.

Linagliptin

Evalwazzjoni in vitro tal-interazzjonijiet

Linagliptin hu impeditur kompetittiv dgħajjef u impeditur minn dgħajjef sa moderat ibbażat fuq mekkanizmu ta' isożima CYP, CYP3A4, iżda ma jimpedixxi isożimi oħrajn ta' CYP. Mhuwiex induttur ta' isożimi ta' CYP.

Linagliptin hu substrat ta' P-glikoproteina, u jinibixxi t-trasport ta' digoxin li jsir permezz ta' P-glikoproteina b'potenza baxxa. Ibbażat fuq dawn ir-riżultati u studji dwar l-interazzjoni tal-mediċina *in vivo*, linagliptin hu kkunsidrat li mhux probabbli jikkawża interazzjonijiet ma' substrati oħrajn ta' P-gp.

Evalwazzjoni in vivo ta' interazzjonijiet tal-medicina

L-effetti ta' prodotti medicinali oħrajn fuq linagliptin

Dejta klinika deskritta hawn taht tissuġġerixxi li hemm riskju żgħir għal interazzjonijiet klinikament sinifikanti minn prodotti medicinali mogħtija flimkien miegħu.

Metformin:

L-għoti flimkien ta' dozi multipli tliet darbiet kuljum ta' 850 mg ta' metformin hydrochloride ma' 10 mg ta' linagliptin darba kuljum ma bidlax b'mod klinikament sinifikanti l-farmakokinetika ta' linagliptin f'persuni b'saħħithom.

Sulphonylureas:

Il-farmakokinetika fl-istat fiss ta' 5 mg ta' linagliptin ma nbidlitx mill-għoti fl-istess hin ta' doża waħda ta' 1.75 mg ta' glibenclamide (glyburide).

Ritonavir:

L-għoti flimkien ta' doża waħda orali ta' 5 mg ta' linagliptin u dozi orali multipli ta' 200 mg ta' ritonavir, impetitur potenti ta' P-glikoproteina u CYP3A4, žiedu l-AUC u s-C_{max} ta' linagliptin b'madwar id-doppju u triplu, rispettivament. Il-koncentrazzjonijiet mhux imwaħħla, li normalment ikunu inqas minn 1% fid-doża terapewtika ta' linagliptin, žiedu b'4-5-darbiegħ wara l-għoti flimkien ma' ritanovir. Simulazzjonijiet tal-koncentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma fl-istat fiss bi u mingħajr ritonavir indikaw li ž-żieda fl-espożizzjoni mhux se tkun assoċjata ma' žieda fl-akkumulazzjoni. Dan it-tibdil fil-farmakokinetika ta' linagliptin ma kienx ikkunsidrat li kien klinikament rilevanti. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament rilevanti mhux se jkunu mistennija ma' impedituri oħrajn ta' P-glikoproteina/CYP3A4

Rifampicin:

L-għoti flimkien multipli ta' 5 mg ta' linagliptin ma' rifampicin, induttur potenti ta' P-glikoproteina u CYP3A4, irriżulta fi tnaqqis ta' 39.6% u 43.8% fl-AUC u fis-C_{max} ta' linagliptin fl-istat fiss rispettivament, u tnaqqis ta' madwar 30% fl-inibizzjoni ta' DPP-4 fl-iktar livell baxx. Għaldaqstant, l-effikaċja sħiħa ta' linagliptin flimkien ma' induttori qawwija ta' P-gp tista' ma tintlaħaqx, partikularment jekk dawn jingħataw fit-tul. L-għoti flimkien ma' induttori qawwija oħrajn ta' P-glikoproteina u CYP3A4, bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin ma ġiex studjat.

L-effetti ta' linagliptin fuq prodotti medicinali oħrajn

Fl-istudji kliniċi, kif deskritt hawn taht, linagliptin ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' metformin, glyburide, simvastatin, warfarin, digoxin jew kontraċettivi orali, u pprova evidenza *in vivo* ta' propensità baxxa biex jikkawża interazzjonijiet tal-medicina ma' substrati ta' CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina, u t-trasportatur katajoniku organiku (OCT).

Metformin:

L-għoti flimkien ta' dozi multipli ta' kuljum ta' 10 mg ta' linagliptin ma' 850 mg ta' metformin hydrochloride, substrat ta' OCT, ma kellu l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' metformin f'persuni b'saħħithom. Għalhekk, linagliptin mhuwiex impeditur tat-trasport li jsir permezz ta' OCT.

Sulphonylureas:

L-għoti flimkien ta' dozi multipli orali ta' 5 mg ta' linagliptin u doża orali waħda ta' 1.75 mg ta' glibenclamide (glyburide) irriżulta fi tnaqqis klinikament mhux rilevanti ta' 14% kemm tal-AUC kif ukoll tas-C_{max} ta' glibenclamide. Minħabba li glibenclamide jiġi mmetabolizzat prinċipalment minn CYP2C9, din id-dejta tkompli ssostni l-konkluzjoni li linagliptin mhuwiex impeditur ta' CYP2C9. Interazzjonijiet klinikament sinifikanti mhux se jkunu mistennija ma' sulphonylureas oħrajn (eż., glipizide, tolbutamide, u glicemipride) li, bħal glibenclamide, jiġu eliminati prinċipalment minn CYP2C9.

Digoxin:

L-ghoti flimkien ta' dozi multipli ta' 5 mg ta' linagliptin ma' dozi multipli ta' 0.25 mg ta' digoxin ma' kullu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin f'persuni b'saħħithom. Għalhekk, linagliptin mhuwiex impeditur tat-trasport li jsir permezz ta' glikoproteina-P *in vivo*.

Warfarin:

Dozi multipli ta' kuljum ta' 5 mg ta' linagliptin ma' bidlux il-farmakokinetika ta' S(-) jew R(+) warfarin, ssubstrat ta' CYP2C9, li jingħata f' doża waħda.

Simvastatin:

Dozi multipli ta' kuljum ta' linagliptin kellhom effett minimu fuq l-istat fiss tal-farmakokinetika ta' simvastatin, substrat sensitiv ta' CYP3A4, f'persuni b'saħħithom. Wara l-ghoti ta' doża supratherapewtika ta' 10 mg ta' linagliptin fl-istess ħin ma' 40 mg ta' simvastatin kuljum għal 6 ijiem, l-AUC ta' simvastatin fil-plażma żdiedet b'34%, u s-C_{max} tal-plażma b'10%.

Kontraċettivi orali:

L-ghoti flimkien ma' 5 mg ta' linagliptin ma' bidilx il-farmakokinetika fl-istat fiss ta' levonorgestrel jew ethinylestradiol.

Metformin

Kombinazzjoni li teħtieġ prekawzjonijiet għall-użu

Glukokortikojdi (li jingħataw permezz ta' rotot sistemici u lokali) agonisti beta-2, u dijuretici, għandhom attività iperglikemika intrinsika. Il-pazjent għandu jiġi infurmat dwar dan, u għandu jitwettag monitoraġġ iktar frekwenti tal-livell tal-glucose fid-demm, b'mod speċjali fil-bidu tal-kura bi prodotti mediċinali bħal dawn. Jekk ikun meħtieġ, id-doża tal-prodott mediċinali antiiperglicemiku għandha tiġi aġġustata waqt it-terapija bil-prodott mediċinali l-ieħor u meta jitwaqqaf.

Xi prodotti mediċinali jistgħu jaffettwaw il-funzjoni renali b'mod ħażin u dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, eż. NSAIDs, inkluzi inibituri selettivi ta' cyclo-oxygenase (COX) II, inibituri ta' ACE, antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II u dijuretici, speċjalment dijuretici *loop*. Meta tibda jew tuża prodotti bħal dawn flimkien ma' metformin, huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni renali.

Trasportaturi ta' ketajins organiċi (OCT - organic cation transporters)

Metformin huwa sottostrat kemm tat-trasportaturi OCT1 kif ukoll ta' OCT2. L-ghoti ta' metformin ma'

- Inibituri ta' OCT1 (bħal verapamil) jista' jnaqqas l-effikaċja ta' metformin.
- Indutturi ta' OCT1 (bħal rifampicin) jista' jżid l-assorbiment gastrointestinali u l-effikaċja ta' metformin.
- Inibituri ta' OCT2 (bħal cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole) jista' jnaqqas l-eliminazzjoni renali ta' metformin u b'hekk iwassal għal żieda fil-konċentrazzjoni fil-plażma ta' metformin.
- Inibituri kemm ta' OCT1 kif ukoll ta' OCT2 (bħal crizotinib, olaparib) jistgħu jibdlu l-effikaċja u l-eliminazzjoni renali ta' metformin.

Għalhekk hija rakkomandata kawtela, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment renali, meta dawn il-mediċini jingħataw flimkien ma' metformin, għax il-konċentrazzjoni fil-plażma ta' metformin tista' tiżdied. Jekk ikun hemm bżonn, jista' jiġi kkunsidrat aġġustament fid-doża ta' metformin għax inibituri/indutturi ta' OCT jistgħu jibdlu l-effikaċja ta' metformin.

Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

Alkoħol

Intossikazzjoni bl-alkoħol hija assoċjata ma' riskju akbar ta' aċidożi lattika, b'mod partikulari f'każijiet ta' sawm, malnutrizzjoni jew indeboliment epatiku.

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

Jentaduetu irid jitwaqqaf qabel jew fil-hin tal-proċedura tat-tehid tal-immagni u m'għandux jerga' jinbeda qabel mill-inqas 48 siegħa wara, bil-patt li l-funzjoni renali tkun għet evalwata mill-ġdid u nstabet li hija stabbli, ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

L-użu ta' linagliptin ma ġiex studjat f'nisa tqal. Studji f'annimali ma urewx effetti tossiċi diretti jew indiretti fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Ammont limitat ta' dejta dwar l-użu ta' metformin waqt it-tqala jissuġġerixxi li l-użu ta' metformin waqt it-tqala mhuwiex assoċjat ma żieda fir-riskju ta' formazzjoni difettuża. Studji f'annimali b'metformin ma jurux effetti ħżiena fuq it-tossiċità għar-riproduzzjoni (ara sezzjoni 5.3).

Studji mhux kliniċi dwar ir-riproduzzjoni ma jindikawx effett teratoġeniku addittiv attribwit għall-ġhoti flimkien ta' linagliptin u metformin.

Jentaduetu m'għandux jingħata waqt it-tqala. Jekk il-pazjenta tkun qed tippjana li toħroġ tqila, jew jekk it-tqala sseħħ, il-kura b'Jentaduetu għandha titwaqqaf u tinqaleb għall-kura b'insulina kemm jista' jkun malajr sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' malformazzjonijiet tal-fetu assoċjati ma' livelli anormali tal-glucose fid-demm.

Treddigh

Studji f'annimali urew l-eliminazzjoni kemm ta' metformin kif ukoll ta' linagliptin fil-halib ta' firien li kienu qed iredgħu. Metformin hu eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar. Mhux magħruf jekk linagliptin jiġix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Jentaduetu, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' Jentaduetu fuq il-fertilità tal-bniedem ma ġiex studjat. Ma ġew osservati l-ebda effetti li jagħmlu ħsara ta' linagliptin fuq il-fertilità f'firien irġiel jew nisa (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Jentaduetu m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Madankollu, il-pazjenti għandhom jiġu avżati dwar ir-riskju ta' ipoglicemija meta Jentaduetu jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn kontra d-dijabete li huma magħrufa li jikkawżaw ipoglicemija (eż. sulphonylureas).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Is-sigurtà ta' linagliptin 2.5 mg darbtejn kuljum (jew il-bijoequivalenti tiegħu ta' 5 mg darba kuljum) flimkien ma' metformin għet evalwata f'aktar minn 6,800 pazjent b'dijabete mellitus ta' tip 2. Fi studji bi placebo bħala kontroll, iktar minn 1,800 pazjent ġew ikkurati bid-doża terapewtika ta' 2.5 mg ta' linagliptin darbtejn kuljum (jew il-bijoequivalenti tagħha ta' 5 mg ta' linagliptin darba kuljum) flimkien ma' metformin għal $\geq 12/24$ ġimgha.

Fl-analiżi miġbura tas-seba' provi bi placebo bħala kontroll, l-inkidenza globali ta' każijiet avversi f'pazjenti ttrattati bi placebo u metformin kienet simili għal dak li ġie osservat b'linagliptin 2.5 mg u metformin (54.3 u 49.0%). It-twaqqif tat-terapija minhabba każijiet avversi kienet komparabbli f'pazjenti li rievew placebo u metformin ma' pazjenti kkurati b'linagliptin u metformin (3.8% u 2.9%).

L-iktar reazzjoni avversa li għet irrappurtata b'mod frekwenti għal linagliptin flimkien ma' metformin kienet id-dijarea (1.6%) b'rata komparabbli fuq metformin flimkien ma' placebo (2.4%).

L-ipoglicemija tista' ssehh meta Jentaduetu jinghata flimkien ma' sulphonylurea (≥ 1 każ kull 10 pazjenti).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati fil-provi kliniċi kollha bil-kombinazzjoni ta' linagliptin+metformin jew bl-użu tal-komponenti waħedhom (linagliptin jew metformin) fi provi kliniċi jew mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq qed jintwerew hawn taht skont is-sistema tal-klassifika tal-organi.

Reazzjonijiet avversi rrapportati qabel b'waħda mis-sustanzi attivi individwali jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali b'Jentaduetu, anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi b'dan il-prodott mediċinali.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), jew rari hafna ($< 1/10,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti li rċievew linagliptin+metformin waħedhom (bhala komponenti waħedhom jew f'kombinazzjoni) jew bhala terapija aġġuntiva ma' terapiji oħra kontra d-dijabete fi prova klinika u minn esperjenza wara t-tqeghid fis-sug

Klassifika tas-sistemi u tal-organi Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Nażofaringite	mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	
Sensittività eċċessiva (eż. iperreattività tal-bronki)	mhux komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Ipoglicemija ¹	komuni ħafna
Aċidożi lattika [§]	rari ħafna
Defiċjenza tal-Vitamina B ₁₂ [§]	rari ħafna
Disturbi fis-sistema nervuża	
Disturb fit-togħma [§]	komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Sogħla	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	
Tnaqqis fl-aptit	mhux komuni
Dijarea	komuni
Dardir	komuni
Pankreatite	rari [#]
Rimettar	mhux komuni
Stitikezza ²	mhux komuni
Uġiġħ addominali [§]	komuni ħafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Disturbi fil-funzjoni tal-fwied ²	mhux komuni
Epatite [§]	rari ħafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Anġjoedima	rari
Urtikarja	rari
Eritema [§]	rari ħafna
Raxx	mhux komuni
Ħakk	mhux komuni
Pemfigojd bulluża	rari [#]
Investigazzjonijiet	
Żieda ta' amylase	mhux komuni
Żieda ta' lipase [*]	komuni

* Ibbażat fuq żidiet fil-lipase >3xULN osservati fi provi kliniċi

Ibbażat fuq l-Istudju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA), ara wkoll hawn taħt

§ Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti li rċievew metformin bhala monoterapija u li ma kinux osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Jentadueto. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' metformin għal informazzjoni addizzjonali

¹ Reazzjoni avversa osservata f'kombinazzjoni ta' Jentadueto ma' sulphonylurea

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipoglicemija

Fi studju wiehed linagliptin ingħata bħala terapija aġġuntiva ma' metformin flimkien ma' sulphonylurea. Meta linagliptin u metformin ngħataw flimkien ma' sulphonylurea, ipoglicemija kienet l-avveniment avvers irrappurtat l-aktar frekwentament (linagliptin flimkien ma' metformin u sulphonylurea 23.9% u 16.0% għal placebo flimkien ma' metformin u sulphonylurea).

Meta linagliptin u metformin ingħataw flimkien mal-insulina, ipoglicemija kienet l-avveniment avvers irrappurtat l-aktar frekwentament, iżda seħħet b'rata komparabbli meta l-placebo u metformin ingħataw flimkien mal-insulina (linagliptin flimkien ma' metformin u insulina 29.5% u 30.9% fil-grupp tal-placebo flimkien ma' metformin u insulina) b'rata baxxa ta' episodji severi (li jeħtieġu assistenza) (1.5% u 0.9%).

Reazzjonijiet avversi oħra

Disturbi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarea u nuqqas ta' aptit u wġiġh ta' żaqq isehħu bl-iktar mod frekwenti matul il-bidu tat-terapija b'Jentadueto jew metformin hydrochloride u jfieuqu spontanjamment fil-biċċa l-kbira tal-każijiet. Għal prevenzjoni, hu rrakkomandat li Jentadueto jittiehed waqt jew wara l-ikel. Żieda bil-mod fid-doża ta' metformin hydrochloride tista' wkoll ittejjeb it-tollerabilità gastrointestinali.

Kura fit-tul b'metformin giet assoċjata ma' tnaqqis fl-assorbiment ta' vitamina B₁₂ li b'mod rari hafna jista' jirriżulta f'defiċjenza klinikament sinifikanti ta' vitamina B₁₂ (eż., anemija megaloblastika).

Studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA)

L-istudju CARMELINA evalwa s-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin kontra l-placebo f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 u b'riskju CV miżjud muri permezz ta' storja ta' mard makrovaskulari jew renali stabbilit (ara sezzjoni 5.1). L-istudju inkluda 3494 pazjent ittrattati b'linagliptin (5 mg) u 3485 pazjent ittrattati bil-placebo. Iz-żewġ trattamenti kienu miżjuda ma' kura standard immirata lejn standards reġjonali għal HbA_{1c} u fatturi ta' riskju CV. L-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji f'pazjenti li kienu qed jirċievu linagliptin kienet simili għal dik f'pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. *Data* dwar is-sigurtà minn dan l-istudju kienet konformi mal-profil tas-sigurtà preċedenti magħruf ta' linagliptin.

Fil-popolazzjoni ttrattata, avvenimenti ipoglicemiċi severi (li jeħtieġu għajjnuna) kienu rrappurtati fi 3.0% tal-pazjenti fuq linagliptin u fi 3.1% ta' dawk fuq il-placebo. Fost pazjenti li kienu qed jużaw sulfonylurea fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet ta' 2.0% f'pazjenti ttrattati b'linagliptin u 1.7% f'pazjenti ttrattati bil-placebo. Fost pazjenti li kienu qed jużaw l-insulina fil-linja bażi, l-inċidenza ta' ipoglicemija severa kienet ta' 4.4% f'pazjenti ttrattati b'linagliptin u 4.9% f'pazjenti ttrattati bil-placebo.

Fil-perjodu globali ta' osservazzjoni tal-istudju pankreatite akuta aġġudikata kienet irrappurtata f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u f'0.1% tal-pazjenti ttrattati bil-placebo.

Fl-istudju CARMELINA, pemfigojd bulluża kienet irrappurtata f'0.2% tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u fl-ebda pazjent ittrattat bil-placebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla** f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Linagliptin

Waqt il-provi kliniċi kkontrollati f'persuni b'saħħithom, doži wahidhom sa 600 mg ta' linagliptin (ekwivalenti għal 120 darba tad-doża rakkomandata) ma kinux assoċjati ma' żieda li tiddependi mid-doża f'avvenimenti avversi. M'hemmx esperjenza b'doži ta' aktar minn 600 mg fil-bnedmin.

Metformin

L-ipoglicemija ma gietx osservata b'doži ta' metformin hydrochloride sa 85 g, għalkemm l-aċidoži lattika sehhet f'ċirkustanzi bħal dawn. Doża eċċessiva għolja ta' metformin hydrochloride jew riskji fl-istess hin jistgħu jwasslu għal aċidoži lattika. L-aċidoži lattika hi emergenza medika u trid tiġi kkurata fi sptar. L-iktar metodu effettiv biex tneħhi lactate u metformin hydrochloride hi l-emodijalisi.

Terapja

F'każ ta' doża eċċessiva, hu raġonevoli li jintużaw il-miżuri ta' appoġġ tas-soltu, eż. jitneħha l-materjal mhux assorbit mill-apparat gastrointestinali, jintuża monitoraġġ kliniku u jinbdew miżuri kliniċi jekk ikun meħtieġ.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini li jintużaw kontra d-dijabete, kombinazzjonijiet ta' mediċini orali li jbaxxu l-livelli tal-glucose fid-demm, Kodiċi ATC: A10BD11.

Jentaduetu jgħaqqad żewġ prodotti mediċinali antiiperglicemiċi ma' mekkanizmi kumplimentari ta' azzjoni biex itejjeb il-kontroll taz-zokkor fid-demm f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2: linagliptin, inibitur ta' dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), u metformin hydrochloride, membru tal-klassi biguanide.

Linagliptin

Mekkanizmu ta' azzjoni

Linagliptin hu impeditur tal-enzima DPP-4 (Dipeptidyl peptidase 4) enzima li hi involuta fl-inattivazzjoni tal-ormoni ta' incretin GLP-1 u GIP (peptide-1 jixbah lil glucagon, polypeptide insulinotropiku dipendenti fuq il-glucose). Dawn l-ormoni malajr jiġu ddegradati mill-enzima DPP-4. Iż-żewġ ormoni ta' incretin huma involuti fir-regolazzjoni fiżjoloġika tal-omeostażi tal-glucose. Incretins jitnixxu f'livell bażali baxx matul il-jum u l-livelli jiżdiedu immedjatement wara l-ikel. GLP-1 u GIP iżidu l-bijosintesi tal-insulina u t-nixxija miċ-ċelluli beta pankreatiċi fil-preżenza ta' livelli normali u għolja ta' glucose fid-demm. Flimkien ma' dan, GLP-1 inaqqas ukoll it-nixxija ta' glucagon minn ċelluli alpha pankreatiċi, u dan jirriżulta fi tnaqqis tal-produzzjoni ta' glucose fil-fwied. Linagliptin jehel b'mod effettiv hafna ma' DPP-4 b'mod riversibbli u għaldaqstant iwassal għal żieda sostnuta u t-titwil tal-livelli attivi ta' incretin. Linagliptin iżid, b'mod dipendenti fuq il-glucose, it-nixxija tal-insulina u jnaqqas it-nixxija ta' glucagon, u b'hekk jirriżulta f'titjib globali fl-omeostażi tal-glucose. Linagliptin jehel b'mod selettiv ma' DPP-4 u juri selettività ta' > 10,000 darba kontra attività ta' DPP-8 jew DPP-9 *in vitro*.

Metformin

Mekkanizmu ta' azzjoni

Metformin hydrochloride hu biguanide b'effetti antiiperglicemiċi, u jbaxxi kemm il-livell tal-glucose bażali kif ukoll dak ta' wara l-ikel fil-plażma. Ma jstimulax it-nixxija tal-insulina u għalhekk ma jipproduċix l-ipoglicemija.

Metformin hydrochloride jista' jaġixxi permezz ta' 3 mekkanizmi:

(1) tnaqqis fil-produzzjoni tal-glucose fil-fwied billi jinibixxi glukoneoġenesi u glikoġenolisi,

- (2) fil-muskoli, billi jżid is-sensittività għall-insulina, u jtejjeb l-assorbiment u l-użu tal-glucose periferali,
 (3) u d-dewmien tal-assorbiment tal-glucose intestinali.

Metformin hydrochloride jstimula s-sintesi ta' glycogen intraċellulari billi jaġixxi fuq glycogen synthase.

Metformin hydrochloride iżid il-kapaċità tat-trasport tat-tipi kollha ta' trasportaturi tal-glucose fir-riti (GLUTs) li huma magħrufa sal-lum.

Fil-bnedmin, indipendentement mill-azzjoni tiegħu fuq il-glicemija, metformin hydrochloride għandu effetti favorevoli fuq il-metaboliżmu tal-lipidi. Dan intwera f' dozi terapewtiċi fi studji kliniċi kkontrollati, li damu għal żmien medju jew twil: metformin hydrochloride inaqas il-livelli tal-kolesterol totali, ta' LDL kolesterol u tat-triglycerides.

Effikaċja klinika u sigurtà

Linagliptin bħala mediċina addizzjonali mat-terapija b' metformin

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin flimkien ma' metformin f' pazjenti b' kontroll insuffiċjenti taz-zokkor fid-demem fuq metformin waħdu, ġew evalwati fi studju double-blind bi placebo bħala kontroll li dam 24 ġimgħa. Linagliptin miżjud ma' metformin ipprova titjib sinifikanti f' HbA_{1c}, (bidla ta' -0.64% meta mqabbel mal-placebo), minn medja ta' HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 8%. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell tal-glucose fil-plażma fl-istat sajjem (FPG) b' -21.1 mg/dl u fil-livell tal-glucose saġhtejn wara l-ikel (PPG) b' -67.1 mg/dl meta mqabbel ma' placebo, kif ukoll porzjon akbar ta' pazjenti li kisbu mira ta' HbA_{1c} ta' < 7.0% (28.3% fuq linagliptin *versus* 11.4% fuq placebo). L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f' pazjenti kkurati b' linagliptin kienet simili għal placebo. Il-piż tal-ġisem ma varjax b' mod sinifikanti bejn il-gruppi.

Fi studju fattorjali dwar it-terapija inizjali li dam 24 ġimgħa, bi placebo bħala kontroll, linagliptin 2.5 mg darbtejn kuljum flimkien ma' metformin (500 mg jew 1,000 mg darbtejn kuljum) ipprova titjib sinifikanti fil-parametri glikemiċi meta mqabbel jew ma' xi waħda mill-mediċini mogħtija waħidha kif deskritt fil-qosor f' Tabella 3 (medja ta' HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 8.65%).

Tabella 3: Parametri glikemiċi fil-viżta finali (studju li dam 24 ġimgħa) għal linagliptin u metformin, waħidhom u flimkien f' pazjenti b' dijabete mellitus ta' tip 2 li mhumiex ikkontrollati b' mod adegwat bid-dieta u l-eżerċizzju

	Placebo	Linagliptin 5 mg Darba Kuljum ¹	Metformin HCl 500 mg Darbtejn Kuljum	Linagliptin 2.5 mg Darbtejn Kuljum ¹ + Metformin HCl 500 mg Darbtejn Kuljum	Metformin HCl 1,000 mg Darbtejn Kuljum	Linagliptin 2.5 mg Darbtejn Kuljum ¹ + Metformin HCl 1,000 mg Darbtejn Kuljum
HbA_{1c} (%)						
Numru ta' pazjenti	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Linja Bażi (medja)	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (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)
Pazjenti (n, %) li kisbu HbA _{1c} < 7%	7 (10.8)	14 (10.4)	27 (19.1)	42 (30.7)	43 (31.2)	76 (54.3)
Pazjenti (%) li kienu qed jirċievu kura ta' salvataġġ	29.2	11.1	13.5	7.3	8.0	4.3
FPG (mg/dL)						
Numru ta' pazjenti	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Linja Bażi (medja)	203	195	191	199	191	196
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Differenza mill-placebo (medja aġġustata) (95% CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Id-doża totali ta' linagliptin hi ta' 5 mg kuljum.

Il-medja tat-tnaqqis mil-linja bażi f' HbA_{1c} kienet ġeneralment akbar għal pazjenti b'valuri oġhla ta' HbA_{1c} fil-linja bażi. L-effetti fuq il-lipidi fil-plażma kienu ġeneralment newtrali. It-tnaqqis fil-piż tal-ġisem bil-kombinazzjoni ta' linagliptin u metformin kien simili għal dak li ġie osservat għal metformin waħdu jew placebo; ma kien hemm l-ebda bidla fil-piż mil-linja bażi għal pazjenti fuq linagliptin waħdu. L-inċidenza ta' ipoglicemija kienet simili fil-gruppi ta' kura (placebo 1.4%, linagliptin 5 mg 0%, metformin 2.1%, u linagliptin 2.5 mg flimkien ma' metformin darbtejn kuljum 1.4%).

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin 2.5 mg darbtejn kuljum *versus* 5 mg darba kuljum flimkien ma' metformin f'pazjenti b'kontroll insuffiċjenti taz-zokkor fid-demem fuq metformin mogħti waħdu ġew evalwati fi studju double-blind bi placebo bħala kontrolli dam 12-il ġimgħa. Linagliptin 5 mg darba kuljum u 2.5 mg darbtejn kuljum ipprova tnaqqis komparabbli sinifikanti (CI: -0.07; 0.19) f' HbA_{1c} ta' -0.80% (mil-linja bażi 7.98%), u -0.74% (mil-linja bażi 7.96%) meta mqabbel mal-placebo. L-inċidenza osservata ta' ipoglicemija f'pazjenti kkurati b'linagliptin kienet simili għal placebo. Il-piż tal-ġisem ma varjax b'mod sinifikanti bejn il-gruppi.

Linagliptin bħala mediċina addizzjonali ma' kombinazzjoni ta' terapija b' metformin u sulphonylurea

Sar studju bi placebo bħala kontroll li dam 24 ġimgħa biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin 5 mg mal-placebo, f'pazjenti mhux ittrattati biżżejjed b'kombinazzjoni ma' metformin u sulphonylurea. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl- HbA_{1c} , (bidla ta' -0.62% meta mqabbel mal-placebo), minn medja ta' HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 8.14%. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti f'pazjenti li laħqu mira ta' HbA_{1c} ta' < 7.0% (31.2% fuq linagliptin *versus* 9.2% fuq placebo), u wkoll għall-glucose fil-plażma fl-istat sajjem (FPG) bi tnaqqis ta' -12.7 mg/dl meta mqabbel mal-placebo. Il-piż tal-ġisem ma varjax b'mod sinifikanti bejn il-gruppi.

Linagliptin bħala mediċina addizzjonali ma' kombinazzjoni ta' terapija b' metformin u empagliflozin

F'pazjenti li mhumiex ikkontrollati b'mod adegwat b' metformin u empagliflozin (10 mg (n=247) jew 25 mg (n=217)), trattament ta' 24 ġimgħa b' mediċina addizzjonali ta' linagliptin 5 mg irriżulta fi tnaqqis medju fl- HbA_{1c} aġġustat mil-linja bażi b' -0.53% (differenza sinifikanti għal placebo aġġuntiv -0.32% (95% CI -0.52, -0.13) u -0.58% (differenza sinifikanti għal placebo aġġuntiv -0.47% (95% CI -0.66; -0.28), rispettivament. Proporzjon li huwa statistikament ferm akbar ta' pazjenti b'linja bażi $HbA_{1c} \geq 7.0\%$ u kkurati b'linagliptin 5 mg kiseb HbA_{1c} fil-mira ta' < 7% meta mqabbel ma' placebo.

Linagliptin f' kombinazzjoni ma' metformin u l-insulina

Sar studju bi placebo bħala kontroll li dam 24 ġimgħa biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin (5 mg darba kuljum) miżjud mal-insulina bi jew mingħajr metformin. F'din il-prova 83% tal-pazjenti kienu qed jieħdu metformin flimkien mal-insulina. B'linagliptin flimkien ma' metformin flimkien mal-insulina kien hemm titjib sinifikanti fl- HbA_{1c} f'dan is-sottogrupp b' -0.68% (CI: -0.78; -0.57) ta' bidla medja aġġustata mil-linja bażi (medja tal-linja bażi ta' HbA_{1c} 8.28%) meta mqabbla mal-placebo flimkien ma' metformin flimkien mal-insulina. Fl-ebda grupp minn dawn iż-żewġ gruppi ma kien hemm tibdil sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem.

Dejta ta' 24 xahar minn linagliptin, bħala mediċina addizzjonali ma' metformin meta mqabbel ma' glimepiride

Fi studju li qabbel l-effikaċja u s-sigurtà taz-żieda ta' linagliptin 5 mg jew glimepiride (doża medja ta' 3 mg) f'pazjenti b'kontroll glicemiku inadegwat li kienu fuq terapija b' metformin mogħti waħdu, it-tnaqqis medju f' HbA_{1c} kien ta' -0.16% b'linagliptin (medja fil-linja bażi ta' HbA_{1c} ta' 7.69%) u -0.36% bi glimepiride (medja tal-linja bażi ta' HbA_{1c} ta' 7.69%) b' medja ta' differenza fit-trattament ta' 0.20% (97.5% CI: 0.09, 0.299). L-inċidenza ta' ipoglicemija fil-grupp ta' linagliptin (7.5%) kienet iktar baxxa b'mod sinifikanti minn dik fil-grupp ta' glimepiride (36.1%). Il-pazjenti trattati b'linagliptin urew tnaqqis medju sinifikanti mil-linja bażi fil-piż tal-ġisem meta mqabbel ma' żieda sinifikanti fil-piż ta' pazjenti li ngħataw glimepiride (-1.39 *versus* +1.29 kg).

Linagliptin bħala terapija addizzjonali fl-anzjani (età ta' ≥ 70 sena) b' dijabete ta' tip 2

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin fl-anzjani (età ta' ≥ 70 sena) b' dijabete ta' tip 2 ġew evalwati fi studju double blind li dam 24 ġimgħa. Il-pazjenti rċievew metformin u/jew sulphonylurea u/jew insulina bħala terapija fl-isfond. Id-doži ta' terapija kontra d-dijabete fl-isfond inżammu stabbli matul

l-ewwel 12-il ġimgħa, u wara dan il-perjodu, aġġustamenti kienu permessi. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA_{1c} (bidla ta' -0.64% meta mqabbel mal-plaċebo wara 24 ġimgħa), minn medja ta' HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 7.8%. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell ta' glucose fil-plażma (FPG) fl-istat sajjem meta mqabbel ma' plaċebo. Il-piż tal-ġisem ma varjax b' mod sinifikanti bejn il-gruppi.

F'analizi miġbura ta' pazjenti anzjani (età ta' ≥ 70 sena) b' dijabete ta' tip 2 (n=183) li kienu qed jieħdu kemm metformin u kif ukoll insulina bażali bhala terapija fl-isfond, linagliptin flimkien ma' metformin flimkien mal-insulina pprovdew titjib sinifikanti fil-parametri ta' HbA_{1c} b' -0.81% (CI: -1.01; -0.61) ta' bidla medja aġġustata mil-linja bażi (medja tal-linja bażi ta' HbA_{1c} 8.13%) meta mqabbla mal-plaċebo flimkien ma' metformin flimkien mal-insulina.

Studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA kien studju randomised fuq 6979 pazjent b' dijabete tat-tip 2 b' riskju CV miżjud muri permezz ta' storja ta' mard makrovaskulari jew renali stabbilit li kienu ttrattati b' linagliptin 5 mg (3494) jew plaċebo (3485) miżjuda ma' kura standard immirata lejn standards reġjonali għal HbA_{1c}, fatturi ta' riskju CV u mard tal-kliwi. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 1211-il pazjent (17.4%) b' età ta' ≥ 75 sena u 4348 (62.3%) pazjent b' indeboliment renali. Madwar 19% tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², 28% tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' ≥ 30 sa < 45 mL/min/1.73 m² u 15% kellhom eGFR ta' < 30 mL/min/1.73 m². HbA_{1c} medja fil-linja bażi kienet ta' 8.0%.

L-istudju kien maħsub biex juri nuqqas ta' inferjorità għall-punt finali kardjovaskulari primarju li kien kompost mill-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari jew infart mijokardjaku (MI - *myocardial infarction*) mhux fatali jew puplesija mhux fatali (3P-MACE). Il-punt finali kompost tal-kliwi kien definit bhala mewt tal-kliwi jew marda tal-kliwi fl-aħħar stadju sostnuta jew tnaqqis sostnut ta' 40% jew aktar fl-eGFR.

Wara segwitu medjan ta' 2.2 snin, linagliptin, meta miżjud ma' kura standard, ma ziedx ir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri jew avvenimenti b' riżultat tal-kliwi. Ma kien hemm l-ebda zieda fir-riskju ta' dħul l-isptar għal insuffiċjenza tal-qalb li kien punt finali addizzjonali aġġudikat osservat meta mqabbel ma' kura standard mingħajr linagliptin f' pazjenti b' dijabete tat-tip 2 (ara tabella 4).

Tabella 4 Riżultati kardjovaskulari u renali skont il-grupp ta' trattament fl-istudju CARMELINA

	Linagliptin 5mg		Plaċebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)
	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Inċidenza kull 1000 PY*	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Inċidenza kull 1000 PY*	
Numru ta' pazjenti	3494		3485		
Kompost CV primarju (Mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89, 1.17)**
Kompost sekondarju tal-kliewi (mewt tal-kliewi, ESRD, tnaqqis sostnut ta' 40% fl-eGFR)	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04 (0.89, 1.22)
Mortalità minn kull kawża	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84, 1.13)
Mewt CV	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96 (0.81, 1.14)
Dhul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90 (0.74, 1.08)

* PY=snin ta' pazjent

** Test fuq nuqqas ta' inferjorità biex juri li l-oghla limitu ta' CI ta' 95% għall-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3

Fl-analiżi għall-progressjoni tal-albuminurja (bidla minn albuminurja normali għal mikro- jew makroalbuminurja, jew minn mikroalbuminurja għal makroalbuminurja) il-proporzjon ta' periklu stmat kien ta' 0.86 (CI ta' 95% 0.78, 0.95) għal linagliptin kontra l-plaċebo.

Studju b'linagliptin dwar is-sigurtà kardjovaskulari (CAROLINA)

CAROLINA kien studju randomised fuq 6,033 pazjent b'dijabete tat-tip 2 bikrija u riskju CV akbar jew komplikazzjonijiet stabbiliti li kienu ttrattati b'linagliptin 5 mg (3,023) jew glimepiride 1-4 mg (3,010) miżjuda ma' kura *standard* (inkluża terapija fl-isfond b'metformin fi 83% tal-pazjenti) li fih kienu mmirati standards reġjonali għal HbA_{1c} u għal fatturi ta' riskju CV. L-età medja għall-popolazzjoni tal-istudju kienet ta' 64 sena u kienet tinkludi 2,030 (34%) pazjent b'età ta' ≥ 70 sena. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 2,089 (35%) pazjent b'mard kardjovaskulari u 1,130 (19%) pazjent b'indeboliment tal-kliewi b'eGFR < 60 ml/min/1.73m² fil-linja bażi. HbA_{1c} medja fil-linja bażi kienet ta' 7.15%.

L-istudju kien maħsub biex juri nuqqas ta' inferjorità għall-punt finali kardjovaskulari primarju li kien kompost mill-ewwel okkorrenza ta' mewt kardjovaskulari jew infart mijokardjaku (MI - *myocardial infarction*) mhux fatali jew puplesija mhux fatali (3P-MACE).

Wara segwitu medjan ta' 6.25 sena, linagliptin, meta ġie miżjud ma' kura standard, ma ziedx ir-riskju ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (tabella 5) meta mqabbel ma' glimepiride. Ir-riżultati kienu konsistenti għal pazjenti b'metformin jew minghajru.

Tabella 5 Avvenimenti avversi kardjovaskulari maġġuri (MACE - *major adverse cardiovascular events*) u mortalità skont il-grupp ta' trattament fl-istudju CAROLINA

	Linagliptin 5mg		Glimepiride (1-4mg)		Proporzjon ta' Periklu
	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1000 PY*	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Incidenza kull 1000 PY*	(CI ta' 95%)
Numru ta' pazjenti	3023		3010		
Kompost CV primarju (Mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)**
Mortalità minn kull kawża	308 (10.2)	16.8	336 (11.2)	18.4	0.91 (0.78, 1.06)
Mewt CV	169 (5.6)	9.2	168 (5.6)	9.2	1.00 (0.81, 1.24)
Dħul l-isptar minħabba insuffiċjenza tal-qalb	112 (3.7)	6.4	92 (3.1)	5.3	1.21 (0.92, 1.59)

* PY=snin ta' pazjent

** Test fuq nuqqas ta' inferjorità biex juri li l-oghla limitu ta' CI ta' 95% għall-proporzjon ta' periklu huwa inqas minn 1.3

Għall-perjodu kollu ta' trattament (żmien medjan bit-trattament 5.9 snin) ir-rata ta' pazjenti b'ipoglicemija moderata jew severa kienet ta' 6.5% fuq linagliptin kontra 30.9% fuq glimepiride, ipoglicemija severa seħħet f'0.3% tal-pazjenti fuq linagliptin kontra 2.2% fuq glimepiride.

Metformin

L-istudju prospettiv li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul ta' kontroll intensiv tal-glucose fid-demm f'dijabete ta' tip 2. Analiżi tar-rizultati għal pazjenti b'piż żejjed ikkurati b'metformin wara li dieta waħidha ma tkunx irnaxxiet uriet:

- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe kumplikazzjoni assoċjata mad-dijabete fil-grupp ta' metformin (29.8 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjenti) *versus* id-dieta waħidha (43.3 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjenti), $p=0.0023$, u *versus* il-gruppi kombinati ta' sulphonylurea u insulina mogħtija waħidhom (40.1/1,000 sena ta' pazjenti), $p=0.0034$,
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' kwalunkwe mortalità assoċjata mad-dijabete: metformin 7.5 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjenti, dieta waħidha 12.7 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjenti, $p=0.017$,
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' mortalità totali: metformin (13.5 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjenti) *versus* id-dieta waħidha (20.6 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjenti), $p=0.011$, u *versus* il-gruppi kombinati ta' sulphonylurea u insulina mogħtija waħidhom 18.9 avvenimenti/1,000 sena ta' pazjenti ($p=0.021$),
- tnaqqis sinifikanti tar-riskju assolut ta' infart mijokardijaku: metformin 11-il 11 avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, dieta waħidha 18-il avveniment/1,000 sena ta' pazjenti, ($p=0.01$).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Jentaduetto f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika b'Dijabete ta' tip 2 {ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku}.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Studji dwar il-bijockwivalenza f'persuni b'saħħithom urew li l-pilloli kombinati ta' Jentaduetto (linagliptin/metformin hydrochloride) huma bijockwivalenti għall-ġhoti flimkien ta' linagliptin u metformin hydrochloride bħala pilloli individwali.

L-ġhoti ta' Jentaduetto 2.5/1,000 mg mal-ikel ma rriżulta fl-ebda tibdil fl-esponiment totali ta' linagliptin. B'metformin ma kien hemm l-ebda tibdil fl-AUC, madankollu l-medja tal-konċentrazzjoni massima ta' metformin fis-serum naqset bi 18% meta ngħata mal-ikel. Għal metformin, ġie osservat dewmien ta' sagħtejn fil-ħin meta ntlahqu l-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum, f'kundizzjonijiet meta l-persuna tkun kiolet. Dan it-tibdil mhuwiex ikkunsidrat li hu klinikament sinifikanti.

Id-dikjarazzjonijiet li ġejjin jirriflettu l-propjetajiet farmakokinetiċi tas-sustanzi attivi individwali ta' Jentaduetto

Linagliptin

Il-farmakokinetika ta' linagliptin kienet kkaratterizzata b'mod estensiv f'pazjenti b'saħħithom u pazjenti b'dijabete ta' tip 2. Wara l-ġhoti mill-ħalq ta' doża ta' 5 mg lil voluntiera b'saħħithom jew pazjenti, linagliptin ġie assorbit malajr, b'konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma (T_{max} medjan) li seħħew 1.5 sigħat wara d-doża.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' linagliptin jonqsu b'mod trifażiku b'half-life terminali twila (half-life terminali għal linagliptin ta' iktar minn 100 siegħa), u dan fil-biċċa l-kbira tiegħu hu relatat mat-twaħħil saturabbli u ssikkat ta' linagliptin ma' DPP-4 u ma jikkontribwixxix għall-akkumulazzjoni tas-sustanza attiva. Il-half-life effettiva għall-akkumulazzjoni ta' linagliptin, kif stabbilit mill-ġhoti orali ta' doži multipli ta' 5 mg ta' linagliptin, hi ta' madwar 12-il siegħa. Wara l-ġhoti darba kuljum ta' dożaġġ ta' 5 mg ta' linagliptin, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss jintlahqu sat-tielet doża. L-AUC fil-plażma ta' linagliptin żdiedet b'madwar 33% wara doži ta' 5 mg fl-istat fiss meta mqabbla mal-ewwel doża. Il-koeffiċjenti ta' varjazzjoni fl-individwi nfishom u bejn l-individwi għall-AUC ta' linagliptin kienu żgħar (12.6% u 28.5%, rispettivament). Minhabba t-twaħħil ta' linagliptin ma' DPP-IV li jiddependi fuq il-konċentrazzjoni, il-farmakokinetika ta' linagliptin ibbażata fuq l-espożizzjoni totali mhijiex lineari; fil-fatt l-AUC tal-plażma ta' linagliptin żdiedet b'mod inqas minn dak proporzjonali għad-doża, filwaqt li l-AUC mhux imwaħħla tiżdied bejn wieħed u ieħor b'mod proporzjonali għad-doża. Il-farmakokinetika ta' linagliptin kienet generalment simili f'pazjenti b'saħħithom u f'pazjenti b'dijabete ta' tip 2.

Assorbiment

Il-bijodisponibilità assoluta ta' linagliptin hi ta' madwar 30%. L-ġhoti flimkien ta' ikla b'livell għoli ta' xaħam ma' linagliptin, tawwal iż-żmien biex jintlaħaq is- C_{max} b'sagħtejn u baxxa s- C_{max} bi 15%, iżda l-ebda influwenza fuq l-AUC 0-72 siegħa ma ġiet osservata. L-ebda effett klinikament rilevanti tat-tibdil fis- C_{max} u t- T_{max} mhu mistenni; għalhekk linagliptin jista' jingħata mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

B'riżultat tat-twaħħil mat-tessut, il-medja apparenti tal-volum tad-distribuzzjoni fl-istat fiss wara doża waħda ta' 5 mg ġol-vini ta' linagliptin lil persuni b'saħħithom hi ta' madwar 1,110 litri, u dan jindika li linagliptin jiġi ddistribwit b'mod estensiv lit-tessut. It-twaħħil ta' linagliptin mal-proteini fil-plażma jiddependi mill-konċentrazzjoni, u jonqos minn madwar 99% f'1 nmol/l għal 75-89% f' ≥ 30 nmol/l, li jirrifletti saturazzjoni tat-twaħħil ma' DPP-4 maż-żieda fil-konċentrazzjoni ta' linagliptin. F'konċentrazzjonijiet għolja, fejn DPP-4 ikun saturat b'mod shiħ, 70-80% ta' linagliptin wehel ma' proteini oħra fil-plażma li mhumieq DPP-4, u għaldaqstant 20-30% ma kinux imwaħħlin fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni

Wara doża ta' [14 C] linagliptin orali ta' 10 mg, madwar 5% tar-radjuattività ġiet eliminata fl-awrina. Il-metabolizmu għandu rwol subordinat fl-eliminazzjoni ta' linagliptin. Metabolit ewlieni wieħed b'esponiment relattiv ta' 13.3% ta' linagliptin fl-istat fiss, ġie osservat u nstab li kien

farmakoloġikament inattiv u għaldaqstant ma jikkontribwixxix għall-attività impeditorja ta' DPP-4 ta' linagliptin fil-plażma.

Eliminazzjoni

Wara l-ghoti ta' doża orali ta' linagliptin [¹⁴C] lil persuni b'saħħithom, madwar 85% tar-radjuattività mogħtija għet eliminata fl-ippurgar (80%) jew fl-awrina (5%) fi żmien 4 ijiem mid-dożagġ. It-tneħħija mill-kliewi fl-istat fiss kienet ta' madwar 70 ml/min.

Indeboliment tal-kliewi

Taht kondizzjonijiet fl-istat fiss, l-esponiment ta' linagliptin f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi kien komparabbli għal dik ta' persuni b'saħħithom. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi, għet osservata żieda moderata fl-esponiment ta' madwar 1.7 darbiet meta mqabbla mal-kontroll.

L-esponiment f'pazjenti b'T2DM b'indeboliment sever tal-kliewi żdiedet b'madwar 1.4 darbiet meta mqabbla ma' pazjenti b'T2DM b'funzjoni normali tal-kliewi. It-tbassir fl-istat fiss għall-AUC ta' linagliptin f'pazjenti b'ESRD indika esponiment komparabbli għal dik ta' pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi. Madankollu, linagliptin mhuwiex mistenni li jitneħħa bi grad terapewtikament sinifikanti mill-emodijalisi jew dijalisi peritoneali. L-ebda aġġustament fid-doża ta' linagliptin mhu rrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi; għalhekk, linagliptin jista' jitkompla bħala pillola ta' entità waħda fl-istess doża totali ta' kuljum ta' 5 mg jekk Jentaduetto jitwaqqaf minhabba evidenza ta' indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment hafif, moderat u sever tal-fwied (skont il-klassifikazzjoni ta' Child-Pugh), il-medja tal-AUC u tas-C_{max} ta' linagliptin kienet simili għal kontrolli mqabbla b'saħħithom wara l-ghoti ta' doži multipli ta' 5 mg ta' linagliptin.

Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI)

L-indiċi tal-piż tal-ġisem ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' linagliptin ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn Fażi I u Fażi II. Il-provi kliniċi ta' qabel l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq twettqu fuq BMI ekwivalenti għal sa 40 kg/m².

Sess

Is-sess tal-persuna ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' linagliptin ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn Fażi I u Fażi II.

Anzjani

L-età ma kellha l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' linagliptin ibbażat fuq analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn Fażi I u Fażi II. Persuni aktar anzjani (65 sa 80 sena, l-ixjeħ pazjent kellu 78 sena) kellhom konċentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma li kienu komparabbli ma' dawk ta' persuni iżgħar. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' linagliptin tkejlju wkoll fl-anzjani (età ta' ≥ 70 sena) b'dijabete ta' tip 2 fi studju ta' fażi III li dam 24 ġimgħa.

Il-konċentrazzjonijiet ta' linagliptin f'dan l-istudju kienu fil-medda ta' valuri li ġew osservati qabel f'pazjenti iżgħar b'dijabete ta' tip 2.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju pedjatriku ta' Fażi 2 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika ta' 1 mg u 5 mg linagliptin fi tfal u adolexxenti b'età ta' ≥ 10 snin sa < 18-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-risponsi farmakokinetiċi u farmakodinamiċi osservati kienu konsistenti ma' dawk li nstabu f'individwi adulti. Linagliptin 5 mg wera superjorità fuq 1 mg fir-rigward tal-inqas inibizzjoni ta' DPP-4 (72% vs 32%, p=0.0050) u tnaqqis numerikament akbar fir-rigward tal-bidla medja aġġustata mil-linja bażi f'HbA_{1c} (-0.63% vs -0.48%, n.s.). Minhabba n-natura limitata tas-sett ta' dejta r-riżultati għandhom jiġu interpretati b'kawtela.

Razza

Ir-razza ma kellha l-ebda effett ovvju fuq il-konċentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma abbażi tal-analiżi komposta ta' dejta farmakokinetika disponibbli, li tinkludi pazjenti ta' oriġini Kawkasi, Ispanika, Afrikana, u Asjatika. Flimkien ma' dan, instab li l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta'

linagliptin kienu simili fl-istudji ddedikati ta' fażi I fuq persuni Ġappuniżi, Ċiniżi u Kawkasi b'saħħithom, u pazjenti Afrikani Amerikani li kellhom dijabete ta' tip 2.

Metformin

Assorbiment

Wara doża orali ta' metformin, it- T_{max} jintlaħaq fi żmien 2.5 sigħat. Il-bijodisponibilità assoluta ta' 500 mg jew 850 mg ta' pillola ta' metformin hydrochloride hi ta' madwar 50-60% f'persuni b'saħħithom. Wara doża orali, il-porzjon mhux assorbit irkuprat fl-ippurgar kien ta' 20-30%.

Wara l-għoti orali, l-assorbiment ta' metformin hydrochloride hu saturabbli u inkomplet. Hu ssopnut li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin hydrochloride mhijiex lineari.

Fid-doži rakkomandati ta' metformin hydrochloride u l-iskedi tad-dożaġġ, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma l-istat fiss jintlaħqu fi żmien 24 sa 48 siegħa u huma ġeneralment inqas minn 1 mikrogramma/ml. Fi provi kliniċi kkontrollati, il-livelli massimi ta' metformin hydrochloride fil-plażma (C_{max}) ma qabżux 5 mikrogrammi/ml, anki fid-doži massimi.

L-ikel inaqqas il-grad u jittardja bi ftit l-assorbiment ta' metformin hydrochloride. Wara l-għoti ta' doża ta' 850 mg, ġie osservat tnaqqis ta' 40% fil-koncentrazzjoni massima fil-plażma, tnaqqis ta' 25% fl-AUC (żona taħt il-kurva) u titwil ta' 35 minuta fil-ħin biex intlaħqet il-koncentrazzjoni massima fil-plażma. Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis mhijiex magħrufa.

Distribuzzjoni

It-twaħħil mal-proteina fil-plażma hu negligibbli. Metformin hydrochloride jinqasam għal ġol-eritroċiti. Il-massimu fid-demmi hu inqas mill-massimu fil-plażma u jidher bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin. Iċ-ċelluli ħomor tad-demmi x'aktarx li l-aktar jirrapprezentaw kompartment sekondarju ta' distribuzzjoni. Il-medja tal-volum ta' distribuzzjoni (V_d) varjat bejn 63-276 l.

Bijotrasformazzjoni

Metformin hydrochloride jitneħħa mhux mibdul fl-awrina. L-ebda metaboliti ma ġew identifikati fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

It-tneħħija ta' metformin hydrochloride mill-kliwi hi ta' > 400 ml/min, u dan jindika li metformin hydrochloride jitneħħa permezz ta' filtrazzjoni glomerulari u tnixxija tubulari. Wara doża orali, il-half-life terminali apparenti tal-eliminazzjoni hi ta' madwar 6.5 sigħat. Meta l-funzjoni tal-kliwi tkun indebolita, it-tneħħija mill-kliwi tonqos proporzjonalment għal dik tal-krejinina u għaldaqstant il-half-life tal-eliminazzjoni titwal, u dan iwassal għal żieda fil-livelli ta' metformin hydrochloride fil-plażma.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju dwar doži waħidhom: wara doži waħidhom ta' metformin hydrochloride 500 mg, pazjenti pedjatriċi wrew profil farmakokinetiku simili għal dak li ġie osservat f'persuni adulti b'saħħithom.

Studju dwar doži multipli: id-dejta hi ristretta għal studju wieħed. Wara doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 7 ijiem f'pazjenti pedjatriċi, il-koncentrazzjoni massima fil-plażma (C_{max}) u l-esponiment sistemiku (AUC_{0-t}) tnaqqsu b'madwar 33% u 40%, rispettivament meta mqabbla ma' persuni adulti dijabetiċi li rċievew doži ripetuti ta' 500 mg darbtejn kuljum għal 14-il jum. Billi d-doża tiġi ttritata individwalment ibbażat fuq il-kontroll taz-zokkor fid-demmi, dan hu ta' rilevanza klinika limitata.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Linagliptin flimkien ma' metformin

Studji dwar it-tossiċità ġenerali fil-firien li damu sa 13-il ġimgħa twettqu bl-għoti flimkien ta' linagliptin u metformin. L-unika interazzjoni osservata bejn linagliptin u metformin kienet tnaqqis

fiż-żieda tal-piż tal-gisem. Ma giet osservata l-ebda tossiċità addizzjonali oħra kkawżata mill-kombinazzjoni ta' linagliptin u metformin f'livelli ta' esponiment tal-AUC sa darbtejn u 23 darba tal-esponiment fil-bniedem, rispettivament.

Studju dwar l-iżvilupp embrijufetali f'firien tqal ma indikax effett teratoġeniku attribwit għall-ghoti flimkien ta' linagliptin u metformin f'livelli ta' esponiment tal-AUC sa 4 u 30 darba tal-esponiment fil-bniedem, rispettivament.

Linagliptin

Il-fwied, il-kliewi u l-apparat gastrointestinali huma l-organi prinċipali fil-mira ta' tossiċità fil-ġrieden u fil-firien b'dożi ripetuti ta' linagliptin ta' iktar minn 300 darba tal-esponiment uman.

Fil-firien, l-effetti fuq l-organi riproduttivi, it-tirojde u l-organi limfojde ġew osservati f'livell ta' iktar minn 1,500 darba tal-esponiment uman. Reazzjonijiet psewdoallergiċi qawwija ġew osservati fil-klieb f'dożi medji, li, b'mod sekondarju, ikkawżaw tibdil kardjovaskulari, li kien ikkunsidrat li hu speċifiku għall-klieb. Il-fwied, il-kliewi, l-istonku, l-organi riproduttivi, it-timu, il-milsa, u l-ġhoqod tal-limfa kienu organi fil-mira ta' tossiċità f'xadni *Cynomolgus* f'iktar minn 450 darba tal-esponiment uman. F'iktar minn 100 darba tal-esponiment uman, l-irritazzjoni tal-istonku kien ir-riżultat maġġuri f'dawn ix-xadini.

Linagliptin u l-metabolit ewlieni tiegħu ma wrewx potenzjal ġenotossiku.

Studji li damu sentejn dwar il-karċinoġeneċità orali fil-firien u l-ġrieden ma żvelaw l-ebda evidenza ta' karċinoġeneċità fil-firien jew fi ġrieden irġiel. Inċidenza oġhla b'mod sinifikanti ta' limfomi malinni f'nisa ġrieden biss fl-oġhla doża (> 200 darba tal-esponiment uman) mhijiex ikkunsidrata rilevanti għall-bnedmin (spjegazzjoni: mhux relatata mat-trattament iżda minhabba inċidenza varjabbli hafna fl-isfond). Ibbażat fuq dawn l-istudji, m'hemm l-ebda thassib għal karċinoġeneċità fil-bniedem.

L-NOAEL għal fertilità, żvilupp bikri embrijoniku u teratoġeniċità fil-firien ġie deċiż li jkun ta' > 900 darba tal-esponiment uman. L-NOAEL għal tossiċità materna, embriju-fetali, u tal-frieħ fil-firien kienet ta' 49 darba tal-esponiment uman. L-ebda effetti teratoġeniċi ma' ġew osservati fil-fniek f'> 1,000 darba tal-esponiment uman. NOAEL ta' 78 darba tal-esponiment uman inkiseb għal tossiċità embrijufetali fil-fniek, u għal tossiċità materna l-NOAEL kien ta' 2.1 darbiet tal-esponiment uman. Għalhekk, hu kkunsidrat li mhux mistenni li linagliptin jaffettwa r-riproduzzjoni f'esponiment terapewtiku fil-bnedmin.

Metformin

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Arginine

Copovidone

Magnesium stearate

Maize starch

Silica, colloidal anhydrous

Jentaducto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Kisja tar-rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Talc

Yellow iron oxide (E172)

Red iron oxide (E172)
Propylene glycol

Jentaducto 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

Kisja tar-rita

Hypromellose

Titanium dioxide (E171)

Talc

Red iron oxide (E172)

Propylene glycol

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Folja

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Flixxun

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

- Daqsijiet tal-pakkett ta' 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 u 120 x 1 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 120 (2 pakketti ta' 60 x 1), 180 (2 pakketti ta' 90 x 1), 180 (3 pakketti ta' 60 x 1) u 200 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksija b'rita f'folji perforati tad-doża waħda li jikkonsistu minn lidding foil tal-aluminju u forming foil magħmul minn PVC/polychlorotrifluoro ethylene/PVC.
- Flixxun tal-High-Density PolyEthylene (HDPE) b'għatu bil-kamin tal-plastik u kisja sigillanti minn ġewwa (laminat tal-fojl tal-aluminium-polyester) u dessikant tas-silica gel. Daqs tal-pakketti ta' 14, 60 u 180 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Jentaducto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/12/780/001 (10 x 1 pilloli miksija b'rita)
EU/1/12/780/002 (14-il pillola x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/003 (28 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/004 (30 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/005 (56 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/006 (60 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/007 (84 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/008 (90 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/009 (98 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/010 (100 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/011 (120 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/012 (14-il pillola miksija b'rita, flixkun)
EU/1/12/780/013 (60 pillola miksija b'rita, flixkun)
EU/1/12/780/014 (180 pillola miksija b'rita, flixkun)
EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/035 (180 (3 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)

Jentaducto 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/12/780/015 (10 x 1 pilloli miksija b'rita)
EU/1/12/780/016 (14-il pillola x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/017 (28 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/018 (30 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/019 (56 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/020 (60 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/021 (84 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/022 (90 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/023 (98 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/024 (100 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/025 (120 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/026 (14-il pillola miksija b'rita, flixkun)
EU/1/12/780/027 (60 pillola miksija b'rita, flixkun)
EU/1/12/780/028 (180 pillola miksija b'rita, flixkun)
EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/036 (180 (3 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Lulju, 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Marzu, 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaducto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Linagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pilloli miksija b'rita
14 x 1 pillola miksija b'rita
28 x 1 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
56 x 1 pillola miksija b'rita
60 x 1 pillola miksija b'rita
84 x 1 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
98 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita
120 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umditja'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaducto 2.5 mg/850 mg pilloli
Linagliptin/metformin HCl

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**PAKKETTI MULTIPLI - KARTUNA INTERMEDJA MINGHAJR IL-KAXXA BLU -
2.5 MG/850 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaducto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Linagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
90 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
100 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdieta'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/035 (180 (3 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaducto 2.5 mg/850 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAR-WRAPPER TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI - IMĠEŻWRIN ĠO FOJL TRASPARENTI - LI TINKLUDI L-KAXXA BLU - 2.5 MG/850 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Linagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fih 2 pakketti, li kull wiehed fih 60 x 1 pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu li fih 2 pakketti, li kull wiehed fih 90 x 1 pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu li fih 2 pakketti, li kull wiehed fih 100 x 1 pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu li fih 3 pakketti, li kull wiehed fih 60 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdata'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/035 (180 (3 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaducto 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita
Linagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

10 x 1 pilloli miksija b'rita
14 x 1 pillola miksija b'rita
28 x 1 pillola miksija b'rita
30 x 1 pillola miksija b'rita
56 x 1 pillola miksija b'rita
60 x 1 pillola miksija b'rita
84 x 1 pillola miksija b'rita
90 x 1 pillola miksija b'rita
98 x 1 pillola miksija b'rita
100 x 1 pillola miksija b'rita
120 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdata'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg tablets
Linagliptin/metformin HCl

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**PAKKETTI MULTIPLI - KARTUNA INTERMEDJA MINGHAJR IL-KAXXA BLU -
2.5 MG/1,000 MG PILLOLI MIKSIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaducto 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita
Linagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
90 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.
100 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif fil-pakkett qabel tuża-.
Użu orali

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdiċita'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/036 (180 (3 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAR-WRAPPER TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI - IMĠEŻWRIN ĠO FOJL TRASPARENTI - LI TINKLUDI L-KAXXA BLU - 2.5 MG/1,000 MG PILLOLI MIKSIIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita
Linagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, li kull wieħed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, li kull wieħed fiha 90 x 1 pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu li fiha 2 pakketti, li kull wieħed fiha 100 x 1 pillola miksija b'rita
Pakkett multiplu li fiha 3 pakketti, li kull wieħed fiha 60 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif fil-pakkett qabel tuża-.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(I)ET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żommu fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdieta'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/036 (180 (3 x 60 x 1) pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaducto 2.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA - FLIXKUN TAL-HDPE (17 U 18 JAPPLIKAW BISS GHALL-KARTUNA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
Linagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/780/012 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/12/780/013 60 pillola miksija b'rita
EU/1/12/780/014 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

KARTUNA TA' BARRA U TIKKETTA - FLIXKUN TAL-HDPE (17 U 18 JAPPLIKAW BISS GHALL-KARTUNA)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita
Linagliptin/metformin hydrochloride

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
60 pillola miksija b'rita
180 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/780/026 14-il pillola miksija b'rita
EU/1/12/780/027 60 pillola miksija b'rita
EU/1/12/780/028 180 pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto
2.5 mg/1,000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

Jentaducto 2.5 mg / 850 mg pilloli miksija b'rita
Jentaducto 2.5 mg / 1,000 mg pilloli miksija b'rita
linagliptin/metformin hydrochloride

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Jentaducto u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jentaducto
3. Kif għandek tiehu Jentaducto
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Jentaducto
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Jentaducto u għalxiex jintuza

L-isem tal-pillola tiegħek hu Jentaducto. Fiha żewġ sustanzi attivi differenti: linagliptin u metformin.

- Linagliptin jappartjeni għal klassi ta' medicini msejha inibituri ta' DPP-4 (inibituri ta' dipeptidyl peptidase-4).
- Metformin jappartjeni għal klassi ta' medicini msejha biguanides.

Kif jahdem Jentaducto

Iż-żewġ sustanzi attivi jahdmu flimkien biex jikkontrollaw il-livell ta' zokkor fid-demem f'pazjenti adulti b'forma ta' dijabete msejha 'dijabete mellitus ta' tip 2'. Flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju, din il-medicina tgħin biex ittejjeb il-livelli u l-effetti ta' insulina wara xi ikla u tbaħxi l-ammont ta' zokkor li għismek jipproduci.

Din il-medicina tista' tintuza waħedha jew ma' ċerti medicini oħrajn kontra d-dijabete bħal sulphonylureas, empagliflozin, jew l-insulina.

X'inhidijabete ta' tip 2?

Dijabete ta' tip 2 hi kundizzjoni li fiha għismek ma jipproduci biżżejjed insulina, u l-insulina li għismek jipproduci ma taħdimx tajjeb kemm suppost. Għismek jista' wkoll jipproduci zokkor żejjed. Meta jigrri dan, iz-zokkor (glucose) jakkumula fid-demem. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji, bħal mard tal-qalb, mard tal-kliwi, li wieħed jagħma, u amputazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jentaducto

Tihux Jentaducto

- jekk inti allergiku għal linagliptin jew metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek funzjoni tal-kliwi imnaqqsa b'mod sever.
- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'perezempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demem), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, acidozi lattika (ara "Riskju ta' acidozi lattika" hawn taħt) jew ketoacidozi. Ketoacidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta'

ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma dijabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, teħid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riħa ta' frott mhux tas-soltu.

- jekk kellek pre-koma dijabetika;
- jekk għandek infezzjoni severa bħal infezzjoni li taffettwa l-pulmun jew is-sistema tal-bronki tiegħek jew il-kliwi tiegħek. Infezzjonijiet severi jistgħu jwasslu għal problemi tal-kliwi, li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet")
- jekk tliet ħafna ilma minn ġismek (deidratazzjoni), eż. minħabba dijarea li damet għal żmien twil jew severa, jew jekk irrimettejt ħafna drabi wara xulxin. Id-deidrazzjoni tista' twassal għal problemi tal-kliwi li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- jekk qed tingħata trattament għal insuffiċjenza tal-qalb akuta jew dan l-aħħar kellek attakk tal-qalb, kellek problemi severi biċ-ċirkolazzjoni tiegħek (bħal 'xokk') jew għandek diffikultajiet biex tieħu n-nifs. Dan jista' jwassal għal nuqqas tal-provvista ta' ossiġnu lit-tessuti li jista' jpoġġuk f'riskju ta' aċidożi lattika (ara "Twissijiet u prekawzjonijiet").
- jekk għandek problemi tal-fwied.
- jekk tixrob alkoħol żejjed, jew kuljum jew xi kultant (ara sezzjoni "Jentaduetto mal-alkoħol").

Tiħux Jentaduetto jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik. Jekk m'intix ċert, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu din il-mediċina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tieħu Jentaduetto

- jekk għandek dijabete ta' tip 1 (ġismek ma jipproduċi l-ebda insulina), Jentaduetto m'għandux jintuża għal kura ta' din il-kundizzjoni.
- jekk qed tieħu l-insulina jew mediċina kontra d-dijabete magħrufa bħala 'sulphonylurea', it-tabib tiegħek jista' jkun jixtieq li jnaqqas id-doża tiegħek ta' insulina jew sulphonylurea meta tieħu kwalunkwe waħda minnhom flimkien ma' Jentaduetto sabiex tevita livell baxx ta' zokkor fid-demm (ipoglicemija).
- jekk għandek jew kellek mard tal-frixa.

Jekk għandek sintomi ta' pankreatite akuta, bħal uġiġh ta' żaqq persistenti u sever, għandek tkellem lit-tabib tiegħek.

Jekk tiltaqa' ma' nfafet fuq il-ġilda, dan jista' jkun sinjal ta' kundizzjoni msejħa penfigojd bulluża. It-tabib tiegħek jista' jitolbok twaqqaf Jentaduetto.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellek lit-tabib jew infermier tiegħek qabel ma tieħu Jentaduetto.

Problemi fil-ġilda kkawżati mid-dijabete huma kumplikazzjoni komuni. Inti avżat biex issegwi r-rakkomandazzjonijiet għat-trattament tal-ġilda u tas-saqajn li tingħata mit-tabib jew mill-infermiera tiegħek.

Riskju ta' aċidożi lattika.

Minħabba l-komponent ta' metformin, Jentaduetto jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, iżda serju ħafna li jissejjaħ aċidożi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliwi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wieħed jiżviluppa aċidożi lattika jiżdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkoħol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taħt), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut). Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqqaf it-teħid ta' Jentaduetto għal żmien qasir jekk għandek kundizzjoni li tista' tkun assoċjata ma' deidratazzjoni (telf sinifikanti ta' fluwidi tal-ġisem) bħal rimettar sever, dijarea, deni, esponiment għal sħana jew jekk tixrob inqas fluwidu min-normal. Kellek lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

Waqf it-tehid ta' Jentaduetu u kkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament jekk ikollok xi whud mis-sintomi ta' aċidożi lattika, għax din il-kundizzjoni tista' twassal għal koma. Sintomi ta' aċidożi lattika jinkludu:

- rimettar
- uġiġh fl-istonku (uġiġh addominali)
- buġhawwieġ fil-muskoli
- sensazzjoni ġenerali li ma tiflaħx flimkien ma' gheja severa
- diffikultà biex tiehu n-nifs
- temperatura tal-ġisem u taħbit tal-qalb imnaqqsa

Aċidożi lattika hija emerġenza medika u għandha tiġi ttrattata fi sptar.

Jekk għandek bżonn kirurġija magġuri għandek tieqaf tiehu Jentaduetu matul u għal xi żmien wara l-proċedura. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda it-trattament tiegħek b'Jentaduetu mill-ġdid.

Waqf it-trattament b'Jentaduetu, it-tabib tiegħek se jiċċekkja l-funzjoni tal-kliwi tiegħek mill-inqas darba fis-sena jew aktar ta' spiss jekk inti anzjan/a u/jew jekk għandek funzjoni tal-kliwi li qed tmur għall-agħar.

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex irrakkomandata għall-użu fi tfal jew adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena.

Medicini oħra u Jentaduetu

Jekk għandek bżonn tiehu injezzjoni ta' mezz ta' kuntrast li fih il-jodju fid-demem tiegħek, pereżempju f'kuntest ta' *X-ray* jew skan, inti trid tieqaf tiehu Jentaduetu qabel jew fil-ħin tal-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek tieqaf u meta għandek tibda t-trattament tiegħek b'Jentaduetu mill-ġdid.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra. Jista' jkollok bżonn testijiet tal-glucose fid-demem u tal-funzjoni tal-kliwi aktar ta' spiss, jew it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-dożaġġ ta' Jentaduetu. Huwa importanti ħafna li wiehed isemmi dan li ġej:

- medicini li jzidu l-produzzjoni tal-awrina (dijuretici)
- medicini użati biex jitrattaw l-uġiġh u l-infjammazzjoni (NSAID u inibituri ta' COX-2, bħal ibuprofen u celecoxib)
- ċerti medicini għat-trattament ta' pressjoni għolja (inibituri ta' ACE u antagonisti tar-riċetturi ta' angiotensin II)
- medicini li jistgħu jibdlu l-ammont ta' metformin fid-demem tiegħek, speċjalment jekk għandek funzjoni tal-kliwi mnaqqsa (bħal verapamil, rifampicin, cimetidine, dolutegravir, ranolazine, trimethoprim, vandetanib, isavuconazole, crizotinib, olaparib).
- carbamazepine, phenobarbital jew phenytoin. Dawn jistgħu jintużaw biex jikkontrollaw puplesiji (aċċessjonijiet) jew uġiġh kroniku.
- rifampicin. Dan hu antibijotiku li jintuża għall-kura ta' infezzjonijiet bħal tuberkulosi.
- medicini li jintużaw għall-kura ta' mard li jinvolvi infjammazzjoni, bħal azzma u artrite (kortikosteroidi).
- bronkodilaturi (β -simpatomimetici) għall-kura ta' azzma tal-bronki.
- medicini li fihom l-alkoħol.

Jentaduetu mal-alkoħol

Evita konsum eċċessiv ta' alkoħol waqt li tkun qed tiehu Jentaduetu peress li dan jista' jzid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet").

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

M'għandekx tuża Jentaduetu jekk inti tqila. Mhux magħruf jekk din il-medicina tikkagunax hsara lit-tarbija li għadha ma twelditx.

Metformin jgħaddi għalib tal-bniedem f'ammonti żgħar. Mhux magħruf jekk linagliptin jgħaddix għalib tal-bniedem. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tixtieq tredda' waqt li tkun qed tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jentaduetu m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

Madankollu, li tieħu Jentaduetu flimkien ma' medicini msejha sulphonylureas jew mal-insulina jista' jikkawża livell baxx wisq ta' zokkor fid-demem, li jista' jaffettwa l-ħila tiegħek biex issuq u thaddem magni jew taħdem mingħajr ma tpoġġi saqajk fis-sod.

3. Kif għandek tieħu Jentaduetu

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tieħu

L-ammont ta' Jentaduetu li se tieħu jvarja skont il-kundizzjoni tiegħek u d-doži ta' metformin u/jew pilloli individwali ta' linagliptin u metformin li qed tieħu bħalissa. It-tabib tiegħek ser jgħidlek eżattament id-doża ta' din il-medicina li għandek tieħu.

Kif tieħu din il-medicina

- pillola waħda darbtejn kuljum mill-ħalq fid-doża li jkun tak riċetta għaliha t-tabib tiegħek.
- mal-ikel biex tnaqqas iċ-ċans li jkollok taqliba tal-istonku.

M'għandekx taqbez id-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 5 mg ta' linagliptin u 2,000 mg ta' metformin hydrochloride.

Kompli hu Jentaduetu sakemm it-tabib tiegħek jibqa' jagħtik riċetta għalih biex b'hekk tkun tista' tkompli tikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-demem tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal din il-medicina flimkien ma' medicina oħra kontra d-dijabete li tittiehed mill-ħalq jew insulina. Ftakar biex tieħu l-medicini kollha kif indikat mit-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għas-saħħa tiegħek.

Għandek tkompli d-dieta tiegħek matul il-kura b'Jentaduetu u għandek toqgħod tieħu ħsieb li t-tehid tal-karboidrati tiegħek ikun iddistribwit b'mod ugwali matul il-jum. Jekk għandek piż żejjed, kompli bid-dieta tiegħek ta' enerġija ristretta skont il-parir li tkun ingħatajt. Din il-medicina waħidha mhix mistennija li tikkawża livell baxx mhux normali ta' zokkor fid-demem (ipoglicemija). Meta Jentaduetu jintuża ma' medicina sulphonylurea jew mal-insulina, livell baxx ta' zokkor fid-demem jista' jseħħ, u t-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tas-sulphonylurea jew tal-insulina tiegħek.

Jekk tieħu Jentaduetu aktar milli suppost

Jekk tieħu Jentaduetu pilloli aktar milli suppost, jista' jkollok acidoži lattika. Is-sintomi ta' acidoži lattika m'humiex speċifiċi bħal thossok jew tkun ma tiflaħx ħafna, rimettar, ugiġħ ta' żaqq b'bugħawwieġ, thossok ġeneralment hażin u għajjen ħafna, u jkollok diffikultà tieħu nifs. Sintomi oħrajn huma tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem u fit-taħbit tal-qalb. **Jekk thossok hekk, jista' jkollok bżonn kura l-isptar immedjata, għaliex l-acidoži lattika tista' twassal għal koma. Waqqaf din il-medicina immedjatament u kkuntattja lil tabib jew l-eqreb sptar minnufih (ara sezzjoni 2).**

Jekk tinsa tiehu Jentaduetu

Jekk tinsa tiehu xi doża, ħudha hekk kif tiftakar. Madankollu, jekk ikun kważi wasal il-ħin għad-doża li jmiss, tiħux id-doża li tkun qbiżt. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu. Qatt m'għandek tiehu żewġ doži fl-istess ħin (filghodu jew filghaxija).

Jekk tieqaf tiehu Jentaduetu

Kompli hu Jentaduetu sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Dan biex jgħin iżomm taht kontroll il-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi sintomi jehiegu attenzjoni medika immedjata

Għandek tieqaf tiehu Jentaduetu u tara lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok is-sintomi li ġejjin ta' livell ta' zokkor baxx fid-demm (ipoglicemija): roġħda, għaraq, ansjetà, vista mċajpra, tnefnim fix-xufftejn, sfurija, tibdil fil-burdata jew konfużjoni. L-ipoglicemija (frekwenza: komuni ħafna) (tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10) hu effett sekondarju identifikat għall-kombinazzjoni ta' Jentaduetu flimkien ma' sulphonylurea u għall-kombinazzjoni Jentaduetu u l-insulina.

Jentaduetu jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000 li qed jużawh), iżda serju ħafna li jissejjaħ acidożi lattika (ara s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet"). Jekk jigrri dan, inti trid **tieqaf tiehu Jentaduetu u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb spjar immedjatament**, għax acidożi lattika tista' twassal għal koma.

Xi pazjenti kellhom infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite; frekwenza rari, tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000).

Għandek TIEQAF tiehu Jentaduetu u tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota kwalunkwe mill-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- Uġiġħ sever u persistenti fiż-żaqq (fiż-żona tal-istonku) li jista' jasal sa dahrek, kif ukoll nawsjia u rimettar, għax jista' jkun sinjal ta' frixa infjammata (pankreatite).

Effetti sekondarji oħra ta' Jentaduetu jinkludu:

Waqt li kienu qed jieħdu Jentaduetu xi pazjenti kellhom reazzjonijiet allergiċi (frekwenza rari), li jistgħu jkunu serji, li jinkludu tħarħir u qtugħ ta' nifs (reattività eċċessiva tal-bronki; frekwenza mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)). Xi pazjenti kellhom raxx (frekwenza mhux komuni), urtikarja (frekwenza rari), u nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien, u tal-gerżuma li tista' tikkawża diffikultà biex tiehu n-nifs jew tibra' (anġioedema; frekwenza rari). Jekk ikollok kwalunkwe mis-sinjali ta' mard imsemmija hawn fuq, għandek tieqaf tiehu Jentaduetu u ċċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jagħtik riċetta għal medicina biex jikkura r-reazzjoni allergika tiegħek u medicina differenti għad-dijabete tiegħek.

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qed jieħdu Jentaduetu::

- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10): dijarea, żieda fl-enzimi fid-demm (żieda fil-lipase), thossok imdardar (dardir)
- Mhux komuni: imnieher jew gerżuma infjammata (nażofaringite), sogħla, telf ta' aptit (nuqqas ta' aptit), tirremetti (rimettar), żieda ta' enzimi fid-demm (żieda fil-livell ta' amylase), ħakk (prurite)
- Rari: infafet (pemfigojd bulloża)

Xi pazjenti kellhom l-effetti sekondarji li ġejjin waqt li kienu qed jieħdu Jentaduetu mal-insulina

- Mhux komuni: disturbi fil-funzjoni tal-fwied, stitikezza

Effetti sekondarji meta tiehu metformin wahdu, li ma kinux deskritti ghal Jentaduetu:

- Komuni hafna: uġiġh ta' żaqq.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10): toġhma metallika (disturb fit-toġhma).
- Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000): tnaqqis fil-livelli ta' vitamina B₁₂, disturbi fil-funzjoni tal-fwied, epatite (problema fil-fwied), reazzjoni tal-ġilda bhal hmura tal-ġilda (eritema).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Jentaduetu

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja, il-flixkun u fuq il-kaxxa tal-kartun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

Folja: Żommu fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdieta'.

Flixkun: Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdieta'.

Tużax din il-medicina jekk il-pakkett ikun fih il-ħsara jew juri sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Jentaduetu

- Is-sustanzi attivi huma linagliptin u metformin hydrochloride.
Kull Jentaduetu 2.5 mg/850 mg pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.
Kull Jentaduetu 2.5 mg/1,000 mg pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 1,000 mg ta' metformin hydrochloride.
- Is-sustanzi l-oħra huma:
 - Qalba tal-pillola: arginine, copovidone, magnesium stearate, maize starch, silica, colloidal anhydrous.
 - Kisja tar-rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), talc, propylene glycol.
Jentaduetu 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll iron oxide red (E172) u iron oxide yellow (E172).
Jentaduetu 2.5 mg/1,000 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll iron oxide red (E172).

Kif jidher Jentaduetto u l-kontenut tal-pakkett

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg huma pillola (pilloli) miksija b'rita, ovali, bikonvessi, ta' lewn orangjo ċar. Għandhom "D2/850" imnaqqxa fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Jentaduetto 2.5 mg/1,000 mg huma pillola (pilloli) miksija b'rita, ovali, bikonvessi, ta' lewn roża ċar. Għandhom "D2/1000" imnaqqxa fuq naħa waħda u l-logo ta' Boehringer Ingelheim imnaqqax fuq in-naħa l-oħra.

Jentaduetto hu disponibbli f'folji perforati ta' doża waħda b'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 u 120 x 1 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 120 x 1 (2 pakketti ta' 60 x 1), 180 x 1 (2 pakketti ta' 90 x 1), 180 x 1 (3 pakketti ta' 60 x 1) u 200 x 1 (2 pakketti ta' 100 x 1) pillola miksija b'rita.

Jentaduetto hu disponibbli wkoll fi fliexken tal-plastik b'għatu tal-kamin tal-plastik u dessikant li jikkonsisti minn ġell tas-silika. Il-fliexken fihom 14, 60 jew 180 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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 2800

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.