

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta)

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Podlhovastá, bikonvexná, bledooranžová, filmom obalená tableta s rozmermi 19,2 mm x 9,4 mm s vyrazeným „D2/850“ na jednej strane a logom spoločnosti na druhej.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Podlhovastá, bikonvexná bledoružová filmom obalená tableta s rozmermi 21,1 mm x 9,7 mm s vyrazeným „D2/1000“ na jednej strane a s logom spoločnosti na druhej.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Jentaducto je indikované u dospelých na liečbu *diabetu mellitus* typu 2 ako podporná liečba k diéte a cvičeniu na zlepšenie kontroly glykémie:

- u pacientov nedostatočne kontrolovaných maximálnou tolerovanou dávkou samotného metformínu
- v kombinácii s inými liekmi na liečbu *diabetu* vrátane inzulínu, u pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a týmito liekmi
- u pacientov už liečených kombináciou linagliptínu a metformínu vo forme samostatných tabliet

(Dostupné údaje o rôznych kombináciách nájdete v častiach 4.4, 4.5 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí s normálnou funkciou obličiek (GFR \geq 90 ml/min)

Dávka antihyperglykemickej liečby Jentaductom má byť individualizovaná na základe súčasného režimu pacienta, účinnosti a znášanlivosti, pričom sa nemá neprekročiť maximálna odporúčaná denná dávka 5 mg linagliptínu plus 2000 mg metformíniumchloridu.

Pacienti nedostatočne kontrolovaní maximálnou tolerovanou dávkou metformínu v monoterapii

Pacientom nedostatočne kontrolovaným samotným metformínom má zvyčajná začiatková dávka Jentaducta poskytnúť dávku linagliptínu 2,5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 5 mg) plus dávku metformínu, ktorú už užívajú.

Pacienti, ktorí sa prestavujú zo súbežného podávania linagliptínu a metformínu

Pacientom, ktorí sa prestavujú zo súbežného podávania linagliptínu a metformínu, sa má Jentadueto nasadiť v dávke linagliptínu a metformínu, ktorú už užívajú.

Pacienti nedostatočne kontrolovaní duálnou kombinovanou liečbou s maximálnou tolerovanou dávkou metformínu a sulfonylmočoviny

Dávka Jentadueta má poskytnúť dávku linagliptínu 2,5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 5 mg) a dávku metformínu podobnú dávke, ktorú už užívajú. Keď sa linagliptín plus metformíniumchlorid užíva v kombinácii so sulfonylmočovinou, môže byť potrebná nižšia dávka sulfonylmočoviny, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Pacienti nedostatočne kontrolovaní duálnou kombinovanou liečbou s inzulínom a maximálnou tolerovanou dávkou metformínu

Dávka Jentadueta má poskytnúť dávku linagliptínu 2,5 mg dvakrát denne (celková denná dávka 5 mg) a dávku metformínu podobnú dávke, ktorú už užívajú. Keď sa linagliptín plus metformíniumchlorid užíva v kombinácii s inzulínom, môže byť potrebná nižšia dávka inzulínu, aby sa znížilo riziko hypoglykémie (pozri časť 4.4).

Z dôvodu rôznych dávok metformínu je Jentadueto dostupné v silách 2,5 mg linagliptínu plus 850 mg metformíniumchloridu a 2,5 mg linagliptínu plus 1000 mg metformíniumchloridu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Vzhľadom na to, že sa metformín vylučuje obličkami, sa má Jentadueto so stúpajúcim vekom používať s opatrnosťou. Monitorovanie funkcie obličiek je potrebné na to, aby napomohlo zabrániť laktátovej acidóze súvisiacej s metformínom, najmä u starších osôb (pozri časti 4.3 a 4.4).

Porucha funkcie obličiek

Pred začatím liečby metformínom a minimálne raz ročne po jej začatí je potrebné vyhodnotiť GFR. U pacientov so zvýšeným rizikom ďalšej progresie poruchy funkcie obličiek a u starších osôb je potrebné funkciu obličiek hodnotiť častejšie, napr. každé 3-6 mesiacov.

Pred zvážením začiatku liečby metformínom u pacientov s GFR < 60 ml/min je potrebné posúdiť faktory, ktoré by mohli zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť 4.4).

Ak nie je dostupná príslušná sila Jentadueta, namiesto kombinácie fixnej dávky použite jednotlivé monozložky.

Tabuľka 1: Dávkovanie u pacientov s poruchou funkcie obličiek

GFR ml/min	Metformín	Linagliptín
60-89	Maximálna denná dávka je 3000 mg. Je možné zvážiť zníženie dávky vzhľadom na pokles funkcie obličiek.	Žiadna úprava dávky
45-59	Maximálna denná dávka je 2000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Žiadna úprava dávky
30-44	Maximálna denná dávka je 1000 mg. Úvodná dávka je nanajvýš polovica z maximálnej dávky.	Žiadna úprava dávky
<30	Metformín je kontraindikovaný.	Žiadna úprava dávky

Porucha funkcie pečene

Jentadueto sa neodporúča pre pacientov s poruchou funkcie pečene z dôvodu obsahu liečiva metformínu (pozri časti 4.3 a 5.2). Klinické skúsenosti s Jentaduetom u pacientov s poruchou funkcie pečene sú nedostatočné.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Jentaduetu u detí a dospievajúcich vo veku od 0 do 18 rokov nie je doposiaľ stanovená. Nie sú dostupné žiadne údaje.

Spôsob podania

Jentadueto sa má užívať dvakrát denne s jedlom, aby sa obmedzili gastrointestinálne nežiaduce účinky súvisiace s metformínom.

Všetci pacienti majú pokračovať v ich diéte s primeraným prerozdelením príjmu cukrov počas dňa.

Obézni pacienti majú pokračovať v ich diéte s obmedzeným energetickým obsahom.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť hneď, ako si pacient spomenie. V tom istom čase sa však nemá užiť dvojnásobná dávka. V takomto prípade sa má vynechaná dávka preskočiť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akýkoľvek typ akútnej metabolickej acidózy (ako napríklad laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetická prekóma.
- Závažné zlyhanie obličiek (GFR < 30 ml/min).
- Akútne stavy, ktoré môžu potenciálne zmeniť funkciu obličiek, ako je: dehydratácia, ťažká infekcia, šok.
- Ochorenie, ktoré môže spôsobiť hypoxiu tkaniva (obzvlášť akútne ochorenie alebo zhoršujúce sa chronické ochorenie), ako napríklad: dekompenzované zlyhanie srdca, zlyhanie dýchania, nedávny infarkt myokardu, šok.
- Porucha funkcie pečene, akútna otrava alkoholom, alkoholizmus (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Jentadueto nemajú používať pacienti s *diabetom mellitus* typu 1.

Hypoglykémia

Ak sa linagliptín pridal ku sulfonylmočovine pri základnej liečbe metformínom, incidencia hypoglykémie sa zvýšila nad výskyt pri placebe.

Sulfonylmočovina a inzulín sú známe tým, že spôsobujú hypoglykémiu. Preto sa odporúča opatrnosť, ak sa Jentadueto používa v kombinácii so sulfonylmočovinou a/alebo inzulínom. Možno zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.2).

Hypoglykémia nie je identifikovaná ako nežiaduca reakcia po linagliptíne, metformíne ani po linagliptíne plus metformín. V klinických štúdiách bola miera incidencie hypoglykémie porovnateľne nízka s pacientmi, ktorí užívali linagliptín v kombinácii s metformínom alebo samotný metformín.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza, veľmi zriedkavá, ale závažná metabolická komplikácia, ktorá sa najčastejšie vyskytuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek alebo pri kardiorespiračnom ochorení či sepe. Akumulácia metformínu sa objavuje pri akútnom zhoršení funkcie obličiek a zvyšuje riziko laktátovej acidózy.

V prípade dehydratácie (závažná hnačka alebo vracanie, horúčka alebo znížený príjem tekutín) je potrebné dočasne prerušiť podávanie metformínu a odporúča sa kontaktovať zdravotníckeho pracovníka.

Lieky, ktoré môžu akútne narušiť funkciu obličiek (ako napríklad antihypertenzíva, diuretiká a NSAID) sa majú u pacientov liečených metformínom začať podávať s opatrnosťou. Ďalšie rizikové faktory laktátovej acidózy sú nadmerné požívanie alkoholu, hepatálna insuficiencia, nedostatočne kontrolovaný *diabetes mellitus*, ketóza, dlhotrvajúce hladovanie a akékoľvek stavy spojené s hypoxiou, ako aj súbežné používanie liekov, ktoré môžu spôsobiť laktátovú acidózu (pozri časti 4.3 a 4.5).

Pacienti a/alebo ošetrovatelia musia byť informovaní o riziku laktátovej acidózy. Laktátová acidóza je charakterizovaná acidotickým dyspnoe, bolesťou brucha, svalovými kŕčmi, asténiou a hypotermiou, po ktorých nasleduje kóma. V prípade podozrenia na výskyt príznakov musí pacient prestať užívať metformín a vyhľadať okamžité lekárske ošetrenie. Diagnostickými laboratórnymi nálezmi sú znížená hodnota pH krvi (< 7,35), zvýšené plazmatické hladiny laktátu (>5 mmol/l) a zvýšená aniónová medzera a pomer laktátu/pyruvátu.

Podanie jódovej kontrastnej látky

Intravaskulárne podávanie jódových kontrastných látok môže viesť k nefropatii vyvolanej kontrastnou látkou, čo spôsobuje akumuláciu metformínu a zvýšené riziko laktátovej acidózy. Pred alebo v čase postupu zobrazovania je potrebné prerušiť podávanie metformínu a v podávaní pokračujte nie skôr ako po uplynutí minimálne 48 hodín, za predpokladu, že funkcia obličiek bola opätovne posúdená a považovaná za stabilnú, pozrite časti 4.2 a 4.5.

Funkcia obličiek

GFR je potrebné vyhodnotiť pred začiatkom liečby a pravidelne po ňom, pozri časť 4.2. Metformín je kontraindikovaný u pacientov s GFR < 30 ml/min a v prípade výskytu stavov, pri ktorých dochádza k zmene funkcie obličiek, je potrebné ho dočasne prestať podávať, pozri časť 4.3.

Funkcia srdca

U pacientov so zlyhávaním srdca je vyššie riziko hypoxie a renálnej insuficiencie. U pacientov so stabilným chronickým zlyhávaním srdca je možné liek Jentadueto používať spolu s pravidelným sledovaním funkcie srdca a obličiek. U pacientov s akútnym a nestabilným zlyhávaním srdca je liek Jentadueto kontraindikovaný (pozri časť 4.3.)

Chirurgický výkon

Metformín sa musí vysadiť v čase chirurgického zákroku s celkovou, spinálnou alebo epidurálnou anestéziou. Liečba sa nesmie opätovne nasadiť skôr ako 48 hodín po chirurgickom zákroku alebo po obnovení perorálnej výživy a za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a pri zistení, že je stabilná.

Staršie osoby

Pri liečbe 80 ročných a starších pacientov je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.2).

Zmena klinického stavu pacientov s doteraz kontrolovaným *diabetom* typu 2

Pretože Jentadueto obsahuje metformín, pacient s doteraz dobre kontrolovaným *diabetom* typu 2 pomocou Jentadueta, u ktorého sa objavia laboratórne abnormality alebo klinické ochorenie (najmä nejasné a ťažko definovateľné ochorenie), má byť urýchlene vyšetrený na dôkaz ketoacidózy alebo laktátovej acidózy. Vyšetrenie má zahŕňať elektrolyty a ketóny v sére, glukózu v krvi a ak je to indikované, pH krvi, hladiny laktátu, pyruvátu a metformínu. Ak sa vyskytne ktorákoľvek forma acidózy, užívanie Jentadueta sa musí okamžite ukončiť a začať s ďalšími primeranými nápravnými opatreniami.

Akútna pankreatitída

Používanie inhibítorov DPP-4 bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. U pacientov užívajúcich linagliptín boli pozorované prípady akútnej pankreatitídy. V štúdií kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti (CARMELINA) s mediánom obdobia sledovania 2,2 rokov, bola uznaná akútna pankreatitída hlásená u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom a u 0,1 % pacientov užívajúcich placebo. Pacienti majú byť informovaní o charakteristických príznakoch akútnej pankreatitídy. Ak existuje podozrenie na pankreatitídu, Jentadueto sa musí vysadiť. Ak sa pankreatitída potvrdí, Jentadueto sa nemá začať podávať opätovne. U pacientov s anamnézou pankreatitídy sa má postupovať s opatrnosťou.

Bulózny pemfigoid

U pacientov užívajúcich linagliptín bol pozorovaný bulózny pemfigoid. V štúdií CARMELINA bol bulózny pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo. Ak existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, je potrebné prerušiť podávanie lieku Jentadueto.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Takéto štúdie sa však vykonali s jednotlivými liečivami, t.j. linagliptínom a metformínom. Súbežné podávanie opakovaných dávok linagliptínu a metformínu významne nezmenilo farmakokinetiku linagliptínu ani metformínu u zdravých dobrovoľníkov a pacientov.

Linagliptín

Hodnotenie interakcií in vitro

Linagliptín je na základe mechanizmu slabý kompetitívny a slabý až stredne silný inhibítor CYP izoenzýmu CYP3A4, no neinhibuje iné CYP izoenzýmy. Nie je induktorom CYP izoenzýmov.

Linagliptín je substrát P-glykoproteínu a s nízkou účinnosťou inhibuje transport digoxínu sprostredkovaný P-glykoproteínom. Na základe týchto výsledkov a štúdií interakcií liečiv *in vivo* sa považuje za nepravdepodobné, že linagliptín spôsobuje interakcie s inými substrátmi P-gp.

Hodnotenie interakcií in vivo

Účinky iných liekov na linagliptín

Klinické údaje popísané nižšie naznačujú, že riziko klinicky významných interakcií pri súbežnom podávaní liekov je nízke.

Metformín:

Súbežné podávanie opakovaných dávok 850 mg metformíniumchloridu trikrát denne s 10 mg linagliptínu jedenkrát denne klinicky významne nezmenilo farmakokinetiku linagliptínu u zdravých jedincov.

Deriváty sulfonylmočoviny:

Farmakokinetika 5 mg linagliptínu v rovnovážnom stave sa nezmenila pri súbežnom podaní jednorazovej dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu).

Ritonavir:

Súbežné podanie jednorazovej perorálnej dávky 5 mg linagliptínu a opakovaných perorálnych dávok 200 mg ritonaviru, silného inhibítora P-glykoproteínu a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptínu približne dvojnásobne a C_{max} trojnásobne. Koncentrácie neviazaného liečiva, ktoré sú pri terapeutickej dávke linagliptínu zvyčajne menšie než 1 % boli po súbežnom podaní ritonaviru zvýšené 4 až 5-násobne. Simulácie plazmatických koncentrácií linagliptínu v rovnovážnom stave s ritonavírom a bez ritonaviru ukázali, že sa zvýšenie expozície nebude spájať so zvýšenou kumuláciou. Tieto zmeny vo farmakokinetike linagliptínu sa nepovažovali za klinicky významné. Preto sa nepredpokladajú klinicky významné interakcie s inými inhibítormi P-glykoproteínu/CYP3A4.

Rifampicín:

Opakované súbežné podávanie 5 mg linagliptínu s rifampicínom, silným induktorom P-glykoproteínu a CYP3A4, viedlo k poklesu AUC o 39,6 % a C_{max} o 43,8 % linagliptínu v rovnovážnom stave a asi k 30 % poklesu inhibície DPP-4 pri minimálnej koncentrácii. Preto nemožno dosiahnuť úplnú účinnosť linagliptínu v kombinácii so silnými induktormi P-gp, najmä ak sa podávajú dlhodobo. Súbežné podávanie s inými silnými induktormi P-glykoproteínu a CYP3A4, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín sa neskúmalo.

Účinky linagliptínu na ďalšie lieky

V klinických štúdiách, ako sú popísané nižšie, nemal linagliptín žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glyburidu, simvastatínu, warfarínu, digoxínu alebo perorálnych kontraceptív, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o nízkej pravdepodobnosti spôsobenia liekových interakcií so substrátmi CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glykoproteínu a organického kationového transportéra (OCT).

Metformín:

Súbežné podávanie opakovaných denných dávok 10 mg linagliptínu s 850 mg metformíniumchloridu, substrátu OCT, nemalo žiaden významný účinok na farmakokinetiku metformínu u zdravých jedincov. Preto linagliptín nie je inhibítorom transportu sprostredkovaného OCT.

Deriváty sulfonylmočoviny:

Súbežné podávanie opakovaných perorálnych dávok 5 mg linagliptínu a jednorazovej perorálnej dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu) viedlo ku klinicky nevýznamnej redukcii AUC aj C_{max} glibenklamidu o 14 %. Keďže je glibenklamid primárne metabolizovaný prostredníctvom CYP2C9, tieto údaje podporujú aj úsudok, že linagliptín nie je inhibítorom CYP2C9. Klinicky významné interakcie sa neočakávajú s inými derivátmi sulfonylmočoviny (napr. glipizid, tolbutamid a glimepirid), ktoré sú, ako glibenklamid, primárne eliminované prostredníctvom CYP2C9.

Digoxín:

Súbežné podávanie opakovaných denných dávok 5 mg linagliptínu s opakovanými dávkami 0,25 mg digoxínu nemalo žiaden účinok na farmakokinetiku digoxínu u zdravých jedincov. Preto linagliptín *in vivo* nie je inhibítorom transportu sprostredkovaného P-glykoproteínom.

Warfarín:

Opakované denné dávky 5 mg linagliptínu nezmenili farmakokinetiku S(-) alebo R(+) warfarínu, substrátu CYP2C9, podaného ako jednorazová dávka.

Simvastatín:

Opakované denné dávky linagliptínu mali minimálny účinok na farmakokinetiku simvastatínu v rovnovážnom stave, senzitívneho substrátu CYP3A4, u zdravých jedincov. Po podaní supratherapeutickej dávky 10 mg linagliptínu súbežne so 40 mg simvastatínu denne počas 6 dní sa zvýšila plazmatická AUC simvastatínu o 34 % a plazmatická C_{max} o 10 %.

Perorálne kontraceptíva:

Súbežné podávanie 5 mg linagliptínu nezmenilo farmakokinetiku levonorgestrelu ani etinylestradiolu v rovnovážnom stave.

Metformín

Kombinácia vyžadujúca si pri používaní opatrnosť

Glukokortikoidy (podávané systémovým a lokálnym spôsobom), beta-2 agonisty a diuretiká majú vnútornú hyperglykemickú aktivitu. Pacient má byť informovaný a častejšie sa má sledovať glukóza v krvi, najmä na začiatku liečby takýmito liekmi. V prípade potreby sa má dávka antihyperglykemického lieku upraviť počas liečby iným liekom a po jeho vysadení.

Niektoré lieky môžu nežiaduco ovplyvňovať funkciu obličiek, čo môže zvýšiť riziko laktátovej acidózy, napr. NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy II (COX), inhibítorov ACE, antagonistov receptora angiotenzínu II a diuretík, obzvlášť kľúčkových diuretík. Ak sa začína používať alebo používa takýto liek v kombinácii s metformínom, je potrebné dôkladné monitorovanie funkcie obličiek.

Transportéry organických kationov (*organic cation transporters, OCT*)

Metformín je substrátom transportérov OCT1 aj OCT2. Súbežné podávanie metformínu s:

- inhibítormi transportéra OCT1 (napr. verapamil) môže znížiť účinnosť metformínu,
- induktormi transportéra OCT1 (napr. rifampicín) môže zvýšiť gastrointestinálnu absorpciu a účinnosť metformínu,
- inhibítormi transportéra OCT2 (napr. cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol) môže znížiť renálnu elimináciu metformínu, a tým zvýšiť koncentrácie metformínu v plazme,
- inhibítormi transportérov OCT1 aj OCT2 (napr. krizotinib, olaparib) môže ovplyvniť účinnosť a renálnu elimináciu metformínu.

Pri súbežnom podávaní týchto liekov s metformínom sa odporúča opatrnosť, najmä u pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože sa môže zvýšiť koncentrácia metformínu v plazme. Keďže inhibítory/induktory OCT môžu ovplyvniť účinnosť metformínu, v prípade potreby možno zvážiť úpravu dávky metformínu.

Súbežné používanie, ktoré sa neodporúča

Alkohol

Intoxikácia alkoholom je spojená so zvýšeným rizikom laktátovej acidózy najmä v prípadoch hladovania, nedostatočnej výživy alebo poškodenia funkcie pečene.

Jódové kontrastné látky

Pred zobrazovacím vyšetrením alebo v čase zobrazovacieho vyšetrenia sa metformín musí vysadiť a nesmie sa opätovne nasadiť, kým neuplynie minimálne 48 hodín potom, za predpokladu, že došlo k opätovnému vyhodnoteniu funkcie obličiek a zistilo sa, že je stabilná, pozri časti 4.2 a 4.4.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Používanie linagliptínu sa u gravidných žien neskúmalo. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Obmedzené množstvo údajov naznačuje, že použitie metformínu u gravidných žien nie je spojené so zvýšeným rizikom kongenitálnych malformácií. Štúdie s metformínom na zvieratách nenaznačujú škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri tiež časť 5.3).

Predklinické reprodukčné štúdie nenaznačili aditívny teratogénny účinok pripisovaný súbežnému podávaniu linagliptínu a metformínu.

Jentaduet sa nemá užívať počas gravidity. Ak pacientka plánuje otehotnieť alebo ak dôjde ku gravidite, liečba Jentaduetom sa musí prerušiť a čo najskôr sa má prejsť na liečbu inzulínom, aby sa znížilo riziko fetálnych malformácií spojených s abnormálnymi hladinami glukózy v krvi.

Dojčenie

Štúdie na zvieratách ukázali vylučovanie metformínu aj linagliptínu do mlieka dojčiacich potkanov. Metformín sa v malých množstvách vylučuje do materského mlieka u ľudí. Nie je známe, či sa linagliptín vylučuje do materského mlieka u ľudí. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť /prerušit' liečbu Jentaduetom sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok Jentadueta na fertilitu u ľudí nebol skúmaný. U samcov alebo samíc potkanov sa nepozorovali žiadne vedľajšie účinky linagliptíninu z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Jentadueto nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti však majú byť upozornení na riziko hypoglykémie, ak sa Jentadueto používa v kombinácii s inými antidiabetikami, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (napr. deriváty sulfonylmočoviny).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Bezpečnosť 2,5 mg linagliptínu dvakrát denne (alebo jeho bioekvivalentu 5 mg jedenkrát denne) v kombinácii s metformínom sa hodnotila u viac ako 6800 pacientov s *diabetom mellitus* typu 2. V placebom kontrolovaných štúdiách sa viac ako 1800 pacientov liečilo terapeutickou dávkou 2,5 mg linagliptínu dvakrát denne (alebo jeho bioekvivalentom 5 mg linagliptínu jedenkrát denne) v kombinácii s metformínom počas $\geq 12/24$ týždňov.

V súhrnnej analýze siedmich placebom kontrolovaných klinických štúdií bola celková incidencia nežiaducich udalostí u pacientov liečených placebom a metformínom porovnateľná s tou, ktorá sa pozorovala pri 2,5 mg linagliptínu s metformínom (54,3 % a 49,0 %). Prerušenie liečby v dôsledku nežiaducich udalostí bolo porovnateľné u pacientov, ktorí dostávali placebo a metformín s pacientmi, ktorí sa liečili linagliptínom a metformínom (3,8 % a 2,9 %).

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou po linagliptíne plus metformín bola hnačka (1,6 %) s porovnateľným výskytom ako pri metformíne plus placebo (2,4 %).

Hypoglykémia sa môže vyskytnúť, ak sa Jentadueto podáva spolu so sulfonylmočovinou (≥ 1 prípad na 10 pacientov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené vo všetkých klinických skúšaníach s kombináciou linagliptínu a metformínu alebo s použitím samostatných zložiek (linagliptín alebo metformín) v klinických skúšaníach alebo zo skúseností po uvedení na trh sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov. Nežiaduce reakcie, ktoré boli predtým hlásené pre jedno z liečiv, môžu byť potenciálnymi nežiaducimi reakciami na Jentadueto, aj keď sa v klinických skúšaníach s týmto liekom nepozorovali.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a absolútnej frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$) alebo veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (určiť z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali linagliptín a metformín samostatne (ako samostatné zložky alebo v kombinácii) alebo vo forme prídavnej liečby k ďalším antidiabetickým liečbam v klinickej štúdií a na základe skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia nežiaducej reakcie
Nežiaduca reakcia	
Infekcie a nákazy	
Nazofaryngitída	menej časté
Poruchy imunitného systému	
Precitlivenosť (napríklad bronchiálna hyperreaktivita)	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy	
Hypoglykémia ¹	veľmi časté
Laktátová acidóza [§]	veľmi zriedkavé
Nedostatok vitamínu B ₁₂ [§]	veľmi zriedkavé
Poruchy nervového systému	
Poruchy chuti [§]	časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Kašeľ	menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Znížená chuť do jedla	menej časté
Hnačka	časté
Nauzea	časté
Pankreatitída	zriedkavé [#]
Vracanie	menej časté
Zápcha ²	menej časté
Bolesť brucha [§]	veľmi časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Poruchy funkcie pečene ²	menej časté
Hepatitída [§]	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Angioedém	zriedkavé
Urtikária	zriedkavé
Erytém [§]	veľmi zriedkavé
Vyrážka	menej časté
Pruritus	menej časté
Bulózny pemfigoid	zriedkavé [#]
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Zvýšená hladina amylázy	menej časté
Zvýšená hladina lipázy*	časté

* Na základe zvýšenia hladiny lipázy > 3xULN pozorovaného v klinických skúšaníach

Na základe štúdie *kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)*, pozri tiež nižšie

§ Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov, ktorí dostávali metformín ako monoterapiu, a ktoré neboli pozorované u pacientov dostávajúcich Jentadueto. Ďalšie informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku pre metformín.

¹ Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii lieku Jentadueto so sulfonylmočovinou.

² Nežiaduca reakcia pozorovaná v kombinácii lieku Jentadueto s inzulínom.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

V jednej štúdií bol linagliptín podávaný ako prídavná liečba k metformínu a sulfonylmočovine. Ak bol linagliptín a metformín podaný v kombinácii so sulfonylmočovinou, najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou bola hypoglykémia (linagliptín plus metformín plus sulfonylmočovina 23,9 % a 16,0 % pri placebe plus metformín plus sulfonylmočovina).

Ak bol linagliptín a metformín podávaný v kombinácii s inzulínom, najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou bola hypoglykémia, vyskytovala sa však s porovnateľnou frekvenciou výskytu ako pri kombinácii placeba a metformínu s inzulínom (linagliptín plus metformín plus inzulín 29,5 % a 30,9 % v skupine s placebom plus metformín plus inzulín) s nízkou frekvenciou výskytu závažných udalostí (vyžadujúcich pomoc) (1,5 % a 0,9 %).

Ďalšie nežiaduce reakcie

Poruchy gastrointestinálneho traktu, ako je nauzea, vracanie, hnačka a znížená chuť do jedla a bolesť brucha sa vyskytujú najčastejšie pri nasadzovaní liečby Jentaduetom alebo metformíniumchloridom a vo väčšine prípadov odznejú spontánne. Na ich prevenciu sa odporúča užívať Jentadueto počas jedla alebo po jedle. Pomalé zvyšovanie dávky metformíniumchloridu môže tiež zlepšiť gastrointestinálnu znášateľnosť.

Dlhodobá liečba metformínom sa spájala s poklesom absorpcie vitamínu B₁₂, čo môže veľmi zriedkavo viesť ku klinicky významnému nedostatku vitamínu B₁₂ (napr. megaloblastická anémia).

Štúdiá kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)

V štúdií CARMELINA sa hodnotila kardiovaskulárna a renálna bezpečnosť linagliptínu oproti placebu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a so zvýšeným kardiovaskulárnym (KV) rizikom, ktoré bolo v anamnéze potvrdené preukázaným kardiovaskulárnym alebo renálnym ochorením (pozri časť 5.1). V štúdií bolo zahrnutých 3494 pacientov liečených linagliptínom (5 mg) a 3485 pacientov užívajúcich placebo. Obe liečby boli pridané k štandardnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory. Celková incidencia nežiaducich udalostí a závažných nežiaducich udalostí u pacientov dostávajúcich linagliptín bola podobná ako u pacientov, ktorí dostávali placebo. Údaje o bezpečnosti z tejto štúdie boli v súlade s predchádzajúcim známym profilom bezpečnosti linagliptínu.

U liečenej populácie boli u 3,0 % pacientov užívajúcich linagliptín a u 3,1 % pacientov užívajúcich placebo hlásené závažné hypoglykemické udalosti (vyžadujúce pomoc). Medzi pacientmi, ktorí používali sulfonylmočovinu ako základnú liečbu, bola incidencia závažnej hypoglykémie 2,0 % u pacientov liečených linagliptínom a 1,7 % u pacientov užívajúcich placebo. Medzi pacientmi, ktorí používali inzulín ako základnú liečbu, bola incidencia závažnej hypoglykémie 4,4 % u pacientov liečených linagliptínom a 4,9 % u pacientov užívajúcich placebo.

V celkovom období sledovania štúdie bola uznaná akútna pankreatitída hlásená u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom a u 0,1 % pacientov užívajúcich placebo.

V štúdií CARMELINA bol bulóznym pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Linagliptín

Počas kontrolovaných klinických štúdií so zdravými jedincami sa jednorazové dávky do 600 mg linagliptínu (čo zodpovedá 120-násobku odporúčanej dávky) nespájali s dávkovo závislým zvyšovaním nežiaducich udalostí. U ľudí nie sú žiadne skúsenosti s dávkami nad 600 mg.

Metformín

Po dávkach metformíniumchloridu do 85 g sa nepozorovala hypoglykémia, hoci sa za takýchto podmienok vyskytla laktátová acidóza. Veľké predávkovanie metformíniumchloridom alebo koexistujúce riziká môžu mať za následok laktátovú acidózu. Laktátová acidóza je medicínsky akútny stav a musí sa liečiť v nemocnici. Najúčinnjší spôsob odstránenia laktátu a metformíniumchloridu je hemodialýza.

Liečba

V prípade predávkovania je odôvodnené uplatniť bežné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, použiť klinické monitorovanie a ak je to potrebné začať s klinickými opatreniami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácia perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD11

Jentaduetu kombinuje dve antihyperglykemické látky s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s *diabetom* typu 2: linagliptín, inhibítor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) a metformíniumchlorid, člen triedy biguanidov.

Linagliptín

Mechanizmus účinku

Linagliptín je inhibítor enzýmu DPP-4 (dipeptidylpeptidáza 4), enzýmu, ktorý je zahrnutý v inaktivácii inkretínových hormónov GLP-1 a GIP (glukagónu podobný peptid-1, glukózodependentný inzulínotropný polypeptid). Tieto hormóny sa rýchlo rozkladajú enzýmom DPP-4. Obidva inkretínové hormóny sú zapojené do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Inkretíny sa vylučujú pri nízkej bazálnej hladine počas dňa a hladiny stúpajú bezprostredne po požití jedla. GLP-1 a GIP zvyšujú biosyntézu a sekréciu inzulínu z pankreatických beta buniek v prítomnosti normálnych alebo zvýšených hladín glukózy v krvi. Okrem toho GLP-1 znižuje aj sekréciu glukagónu z pankreatických alfa buniek, čo vedie k zníženiu výdaja glukózy pečeňou. Linagliptín sa veľmi účinne reverzibilným spôsobom viaže na DPP-4, a tak vedie k trvalému zvýšeniu a predĺženiu hladín aktívneho inkretínu. Linagliptín zvyšuje sekréciu inzulínu v závislosti od glukózy a znižuje sekréciu glukagónu, čo vedie k celkovému zlepšeniu glukózovej homeostázy. Linagliptín sa selektívne viaže na DPP-4 a vykazuje > 10 000-násobnú selektivitu voči aktivite DPP-8 alebo DPP-9 *in vitro*.

Metformín

Mechanizmus účinku

Metformíniumchlorid je biguanid s antihyperglykemickými účinkami, ktorý znižuje bazálnu aj postprandiálnu plazmatickú glukózu. Nestimuluje sekréciu inzulínu, a preto nespôsobuje hypoglykémiiu.

Metformíniumchlorid môže účinkovať tromi mechanizmami:

- (1) znížením tvorby hepatálnej glukózy inhibíciou glukoneogenézy a glykogenolýzy,
- (2) zlepšením periférneho vychytávania a využitia glukózy vo svaloch zvýšením citlivosti na inzulín,
- (3) spomalením absorpcie glukózy v črevách.

Metformíniumchlorid stimuluje intracelulárnu syntézu glykogénu pôsobením na glykogénsyntázu. Metformíniumchlorid zvyšuje transportnú kapacitu všetkých doposiaľ známych typov membránových transportérov glukózy (GLUTs).

U ľudí má metformíniumchlorid, nezávisle od jeho účinku na glykémiu, priaznivé účinky na metabolizmus lipidov. Tieto účinky sa preukázali pri terapeutických dávkach v kontrolovaných strednodobých alebo dlhodobých klinických štúdiách: metformíniumchlorid znižuje hladiny celkového cholesterolu, LDL cholesterolu a triglyceridov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Linagliptín ako prídavná liečba k liečbe metformínom

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu v kombinácii s metformínom u pacientov nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s trvaním 24 týždňov. Linagliptín pridaný k metformínu poskytol významné zlepšenia HbA_{1c} (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom) od priemernej východiskovej hodnoty HbA_{1c} 8 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) o -21,1 % mg/dl a postprandiálnej glukózy po 2 hodinách (PPG) o -67,1 mg/dl v porovnaní s placebom, ako aj väčší podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7,0 % (28,3 % po linagliptíne verus 11,4 % po placebe). Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe. Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila.

V 24-týždňovej placebom kontrolovanej faktoriálnej štúdií so začiatočnou liečbou 2,5 mg linagliptínu dvakrát denne v kombinácii s metformínom (500 mg alebo 1000 mg dvakrát denne) sa poskytlo významné zlepšenie glykemických parametrov v porovnaní s monoterapiou ako je zhrnuté v tabuľke 3 (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,65 %).

Tabuľka 3: Glykemické parametre pri poslednej návšteve (24. týždeň štúdie) po samotnom linagliptíne a metformíne a v kombinácii u pacientov s *diabetom mellitus* typu 2 s nedostatočnou kontrolou pomocou diéty a pohybovej aktivity

	Placebo	Linagliptín 5 mg jedenkrát denne ¹	MetformínCI 500 mg dvakrát denne	Linagliptín 2,5 mg dvakrát denne ¹ + MetformínCI 500 mg dvakrát denne	MetformínCI 1000 mg dvakrát denne	Linagliptín 2,5 mg dvakrát denne ¹ + MetformínCI 1000 mg dvakrát denne
HbA_{1c} (%)						
Počet pacientov	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Východisková hodnota (priemer)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Zmena z východiskového stavu (upravený priemer)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Rozdiel od placeba (upravený priemer) (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)
Pacienti (n, %), ktorí dosiahli HbA _{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacienti (%), ktorí dostávali záchrannú liečbu	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Počet pacientov	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Východisková hodnota (priemer)	203	195	191	199	191	196
Zmena z východiskového stavu (upravený priemer)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Rozdiel od placeba (upravený priemer) (95 % CI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Celková denná dávka linagliptínu je rovná 5 mg

Priemerné zníženia východiskových hodnôt HbA_{1c} boli celkovo vyššie u pacientov s vyššími východiskovými hodnotami HbA_{1c}. Vplyvy na plazmatické lipidy boli vo všeobecnosti neutrálne. Zníženie telesnej hmotnosti pri kombinácii linagliptínu s metformínom bolo podobné tomu, ktoré sa pozorovalo pri samotnom metformíne alebo placebe. U pacientov so samotným linagliptínom nedošlo k žiadnej zmene telesnej hmotnosti oproti východiskovému stavu. Incidencia hypoglykémie bola naprieč liečebných skupín podobná (placebo 1,4 %, linagliptín 5 mg 0 %, metformín 2,1 % a linagliptín 2,5 mg plus metformín dvakrát denne 1,4 %).

Účinnosť a bezpečnosť 2,5 mg linagliptínu dvakrát denne verzus 5 mg jedenkrát denne v kombinácii s metformínom u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom sa hodnotila v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií s trvaním 12 týždňov. 5 mg linagliptínu jedenkrát denne a 2,5 mg dvakrát denne poskytlo porovnateľné (CI: -0,07; 0,19) významné zníženia hodnôt HbA_{1c} o -0,80 % (voči východiskovému stavu 7,98 %) a o -0,74 % (voči východiskovému stavu 7,96 %) v porovnaní s placebom. Pozorovaná incidencia hypoglykémie u pacientov liečených linagliptínom bola podobná ako pri placebe. Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila.

Linagliptín ako prídavná liečba ku kombinovanej liečbe metformínom a sulfonylmočovinou

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti linagliptínu 5 mg voči placebo sa vykonala placebom kontrolovaná štúdia s trvaním 24 týždňov s pacientmi nedostatočne liečenými kombináciou metformínu a sulfonylmočoviny. Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA_{1c} (-0,62 % zmena v porovnaní s placebom) v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA_{1c} 8,14 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia u pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7,0 % (31,2 % po linagliptíne voči 9,2 % po placebe) a tiež zníženie plazmatickej glukózy nalačno (FPG) o -12,7 mg/dl v porovnaní s placebom. Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila.

Linagliptín pridaný ku kombinovanej liečbe metformínom a empagliflozínom

U pacientov nedostatočne kontrolovaných metformínom a empagliflozínom (10 mg (n = 247) alebo 25 mg (n = 217)) 24-týždňová liečba prídavnou liečbou 5 mg linagliptínu poskytla upravené priemerné poklesy HbA_{1c} v porovnaní s východiskovou hodnotou o -0,53 % (významný rozdiel k prídavnej liečbe placebom -0,32 % (95 % CI -0,52, -0,13) a -0,58 % (významný rozdiel k prídavnej liečbe placebom -0,47 % (95 % CI -0,66; -0,28)). Štatisticky významne väčší pomer pacientov s východiskovou hodnotou HbA_{1c} ≥ 7,0 % a liečených 5 mg linagliptínu dosiahol cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7 % v porovnaní s placebom.

Linagliptín v kombinácii s metformínom a inzulínom

Na hodnotenie účinnosti a bezpečnosti linagliptínu (5 mg jedenkrát denne) s prídavkom inzulínu s metformínom alebo bez neho sa vykonala 24-týždňová placebom kontrolovaná štúdia. V tejto štúdii užívalo 83 % pacientov metformín v kombinácii s inzulínom. Linagliptín v kombinácii s metformínom plus inzulín priniesol v tejto podskupine významné zlepšenia HbA_{1c} so zmenou východiskovej hodnoty upraveného priemeru (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,28 %) o -0,68 % (CI: -0,78; -0,57) v porovnaní s placebom v kombinácii s metformínom plus inzulín. Ani v jednej skupine neboli významné zmeny telesnej hmotnosti východiskových hodnôt.

Linagliptín ako prídavná liečba k metformínu v porovnaní s glimepiridom, 24-mesačné údaje

V štúdiu porovnávajúcej účinnosť a bezpečnosť prídavnej liečby linagliptínom 5 mg alebo glimepiridom (priemerná dávka 3 mg) u pacientov s nedostatočnou kontrolou glykémie pri monoterapii metformínom bolo priemerné zníženie HbA_{1c} -0,16 % po linagliptíne (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 7,69 %) a -0,36 % po glimepiride (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 7,69 %) s priemerným rozdielom v liečbe 0,20 % (97,5 % IS: 0,09; 0,299). Incidencia hypoglykémie v skupine s linagliptínom (7,5 %) bola signifikantne nižšia ako v skupine s glimepiridom (36,1 %). Pacienti liečení linagliptínom vykazovali signifikantný priemerný pokles telesnej hmotnosti od východiskovej hodnoty v porovnaní so signifikantným nárastom telesnej hmotnosti u pacientov, ktorým sa podával glimepirid (-1,39 verzus + 1,29 kg).

Linagliptín ako prídavná liečba u starších osôb (vek ≥ 70 rokov) s diabetom 2 typu

Účinnosť a bezpečnosť linagliptínu u starších osôb (vek ≥ 70 rokov) s diabetom typu 2 sa hodnotila v dvojito zaslepenej štúdii v trvaní 24 týždňov. Pacienti dostávali metformín a/alebo sulfonylmočovinu a/alebo inzulín ako základnú liečbu. Dávky základnej antidiabetickej liečby boli v priebehu prvých 12 týždňov stabilné, potom bola povolená ich úprava. Linagliptín priniesol významné zlepšenie HbA_{1c} (-0,64 % zmena v porovnaní s placebom po 24 týždňoch) v porovnaní s priemernými východiskovými hodnotami HbA_{1c} 7,8 %. Linagliptín ukázal aj významné zlepšenia plazmatickej glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s placebom. Telesná hmotnosť sa medzi skupinami významne nelíšila.

V súhrnnej analýze starších pacientov (vo veku ≥ 70 rokov) s diabetom typu 2 (n=183), ktorí užívali metformín aj základný inzulín ako pôvodnú liečbu, linagliptín v kombinácii s metformínom plus inzulín priniesol významné zlepšenia parametrov HbA_{1c} so zmenou východiskovej hodnoty upraveného priemeru (priemerná východisková hodnota HbA_{1c} 8,13 %) o -0,81 % (CI: -1,01; -0,61) v porovnaní s placebom v kombinácii s metformínom plus inzulín.

Štúdia kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)

Štúdia CARMELINA bola randomizovaná štúdia u 6979 pacientov s diabetes mellitus 2. typu so zvýšeným KV rizikom, v anamnéze potvrdené preukázaným makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením, ktorí boli liečení linagliptínom 5 mg (3494) alebo užívali placebo (3485) pridanými

k štandardnej starostlivosti zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c}, KV rizikové faktory a renálne ochorenie. Populácia štúdie zahŕňala 1211 (17,4 %) pacientov vo veku ≥ 75 rokov a 4348 (62,3 %) pacientov s poruchou funkcie obličiek. Približne 19 % populácie malo eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², 28 % populácie malo eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 15 % malo eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 8,0 %.

Štúdia bola navrhnutá tak, aby preukázala non-inferioritu primárneho kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej mozgovej príhody (3P-MACE). Renálny kombinovaný koncový ukazovateľ bol definovaný ako renálne úmrtie alebo trvalé terminálne štádium ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD) alebo trvalé zníženie eGFR o 40 % alebo viac.

Po období sledovania s mediánom 2,2 roka linagliptín po pridaní k štandardnej starostlivosti nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí ani renálnych udalostí. Nebolo pozorované zvýšené riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhanie, ktoré bolo dodatočným uznaným koncovým ukazovateľom v porovnaní so štandardnou obvyklou starostlivosťou bez linagliptínu u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (tabuľka 4).

Tabuľka 4 Kardiovaskulárne a renálne výsledky podľa liečebnej skupiny v štúdiu CARMELINA

	Linagliptín 5 mg		Placebo		Pomer rizík (95 % CI)
	Počet jedincov (%)	Miera incidencie na 1000 PR*	Počet jedincov (%)	Miera incidencie na 1000 PR*	
Počet pacientov	3494		3485		
Primárny kombinovaný KV ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna mozgová príhoda)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundárny kombinovaný renálny ukazovateľ (renálne úmrtie, ESRD, 40 % trvalé zníženie eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Úmrtnosť zo všetkých príčin	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
KV úmrtie	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PR=pacientoroky

** Test porovnateľnosti s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % CI pre pomer rizík je menej ako 1,3

V analýzach týkajúcich sa progresie albuminúrie (zmena z normoalbuminúrie do mikro- alebo makroalbuminúrie, alebo z mikroalbuminúrie do makroalbuminúrie) bol odhadovaný pomer rizík 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) pre linagliptín oproti placebo.

Štúdia kardiovaskulárnej bezpečnosti linagliptínu (CAROLINA)

CAROLINA bola randomizovaná štúdia u 6033 pacientov so včasným diabetes mellitus 2. typu a zvýšeným KV rizikom alebo zistenými komplikáciami, ktorí boli liečení linagliptínom 5 mg (3023) alebo glimepiridom 1 – 4 mg (3010) pridaným k štandardnej starostlivosti (vrátane základnej liečby metformínom u 83 % pacientov) zameranej na regionálne štandardy pre HbA_{1c} a KV rizikové faktory.

Priemerný vek v populácii štúdie bol 64 rokov a zahŕňal 2030 (34 %) pacientov vo veku ≥ 70 rokov. V populácii štúdie bolo zahrnutých 2089 (35 %) pacientov s kardiovaskulárnym ochorením a 1130 (19 %) pacientov s poruchou funkcie obličiek s východiskovou hodnotou eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Priemerná východisková hodnota HbA_{1c} bola 7,15 %.

Štúdia bola navrhnutá tak, aby preukázala non-inferioritu primárneho kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej mozgovej príhody (3P-MACE).

Po období sledovania s mediánom 6,25 roka linagliptín po pridaní k štandardnej starostlivosti nezvyšoval riziko závažných nežiaducich kardiovaskulárných udalostí (tabuľka 5) v porovnaní s glimepiridom. Výsledky boli konzistentné u pacientov liečených metformínom alebo bez metformínu.

Tabuľka 5: Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE) a úmrtnosť podľa liečebnej skupiny v štúdiu CAROLINA

	Linagliptín 5 mg		Glimepirid (1 – 4 mg)		Pomer rizík (95 % CI)
	Počet jedincov (%)	Miera incidencie na 1000 PR*	Počet jedincov (%)	Miera incidencie na 1000 PR*	
Počet pacientov	3023		3010		
Primárny kombinovaný KV ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna mozgová príhoda)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Úmrtnosť zo všetkých príčin	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV úmrtie	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PR = pacientoroky

** Test porovnateľnosti s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % CI pre pomer rizík je menej ako 1,3

Po celú dobu liečby (medián doby liečby 5,9 roka) bola miera počtu pacientov so stredne závažnou alebo závažnou hypoglykémiou na úrovni 6,5 % pri liečbe linagliptínom v porovnaní s 30,9 % pri liečbe glimepiridom, závažná hypoglykémia sa vyskytovala u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom v porovnaní s 2,2 % pacientov liečených glimepiridom.

Metformín

Prospektívna randomizovaná štúdia (UKPDS) preukázala dlhodobý prínos intenzívnej kontroly glukózy v krvi pri *diabete* typu 2. Analýza výsledkov u pacientov s nadváhou liečených metformínom po zlyhaní liečby samotnou diétou preukázala:

- signifikantné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek komplikácie súvisiacej s *diabetom* v skupine s metformínom (29,8 prípadov/1000 pacientorokov) oproti skupine so samotnou diétou (43,3 prípadov/1000 pacientorokov), $p=0,0023$ a oproti skupinám s kombináciou so sulfonylmočovinou a monoterapiou inzulínom (40,1 prípadov/1000 pacientorokov), $p=0,0034$,
- signifikantné zníženie absolútneho rizika akejkoľvek mortality súvisiacej s *diabetom*: metformín 7,5 prípadov/1000 pacientorokov, samotná diéta 12,7 prípadov/1000 pacientorokov, $p=0,017$,
- signifikantné zníženie absolútneho rizika celkovej mortality: metformín 13,5 prípadov/1000 pacientorokov oproti samotnej diéte 20,6 prípadov/1000 pacientorokov, ($p=0,011$) a oproti skupinám s kombináciou so sulfonylmočovinou a monoterapiou inzulínom 18,9 prípadov/1000 pacientorokov ($p=0,021$),

- významné zníženie absolútneho rizika infarktu myokardu: metformín 11 prípadov/1000 pacientorokov, samotná diéta 18 prípadov/1000 pacientorokov, ($p=0,01$).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Jentaduetom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre *diabetes* typu 2 (informácie o použití v pediatrickej populácii pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Bioekvivalenčné štúdie so zdravými jedincami ukázali, že Jentaduet (linagliptín/ metformíniumchlorid) kombinované tablety sú bioekvivalentné so súčasným podávaním linagliptínu a metformíniumchloridu ako jednotlivými tabletami.

Podávanie Jentadueta 2,5/1000 mg s jedlom nevedlo k žiadnym zmenám v celkovej expozícii linagliptínu. Po metformíne nedošlo k žiadnej zmene v AUC, ak sa však podával s jedlom, priemerná maximálna sérová koncentrácia metformínu sa znížila o 18 %. Za podmienok nasýtenia sa pri metformíne pozorovalo oddialenie času dosiahnutia maximálnych sérových koncentrácií o 2 hodiny. Nie je pravdepodobné, že tieto zmeny budú klinicky významné.

Nasledovné informácie odrážajú farmakokinetické vlastnosti jednotlivých liečiv Jentadueta.

Linagliptín

Farmakokinetika linagliptínu sa extenzívne popísala u zdravých jedincov a pacientov s *diabetom mellitus* typu 2. Po perorálnom podaní 5 mg dávky zdravým dobrovoľníkom alebo pacientom sa linagliptín rýchlo absorboval s výskytom maximálnych plazmatických koncentrácií (medián T_{max}) za 1,5 hodiny po podaní dávky.

Plazmatické koncentrácie linagliptínu klesajú trojfázovo s dlhým koncovým polčasom eliminácie (koncový polčas eliminácie pre linagliptín je dlhší ako 100 hodín), čo sa prevažne spája s nasýtenosťou, pevnou väzbou linagliptínu na DPP-4 a neprispieva ku kumulácii aktívnej látky. Efektívny polčas hromadenia linagliptínu stanovený na základe perorálneho podávania opakovaných dávok 5 mg linagliptínu je približne 12 hodín. Po podávaní 5 mg linagliptínu jedenkrát denne sa dosiahol rovnovážny stav plazmatických koncentrácií po tretej dávke. Plazmatická AUC linagliptínu stúpa približne o 33 % po 5 mg dávkach v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou. Intraindividuálne a interindividuálne koeficienty variácie pre AUC linagliptínu boli malé (12,6 % respektíve 28,5 %). Z dôvodu väzbovosti linagliptínu na DPP-4 závislej od koncentrácie nie je farmakokinetika linagliptínu pri celkovej expozícii lineárna; skutočná celková plazmatická AUC linagliptínu stúpa pomalšie než je úmerné dávke, zatiaľ čo AUC neviazaného linagliptínu stúpa zhruba úmerne dávke. Farmakokinetika linagliptínu bola všeobecne podobná u zdravých osôb a u pacientov s *diabetom mellitus* typu 2.

Absorpcia

Absolútna biologická dostupnosť linagliptínu je približne 30 %. Súbežná konzumácia jedla s vysokým obsahom tuku a linagliptínu predĺžila čas do dosiahnutia C_{max} o 2 hodiny a znížila C_{max} o 15 %, no nepozoroval sa žiaden vplyv na $AUC_{0-72 h}$. Žiaden klinicky významný účinok zmien C_{max} a T_{max} sa neočakáva; preto sa linagliptín môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Ako výsledok väzby na tkanivá, je priemerný zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenózne dávke 5 mg linagliptínu zdravým jedincom približne 1110 litrov, čo poukazuje na to, že linagliptín sa extenzívne distribuuje do tkanív. Väzba linagliptínu na bielkoviny plazmy je závislá od koncentrácie, klesá približne z 99 % pri 1 nmol/l na 75-89 % pri ≥ 30 nmol/l, čo odráža saturáciu väzby na DPP-4 so zvyšovaním koncentrácie linagliptínu. Pri vysokých koncentráciách, kde je DPP-4 úplne saturovaný, sa 70-80 % linagliptínu viazalo na iné bielkoviny plazmy než DPP-4, a preto bolo 20-30 % v plazme neviazaného.

Biotransformácia

Po perorálnej dávke 10 mg [¹⁴C] linagliptínu sa približne 5 % rádioaktivity vylúčilo do moču. V eliminácii linagliptínu hrá metabolizmus menej dôležitú úlohu. Detekoval sa jeden hlavný metabolit s relatívnou expozíciou 13,3 % linagliptínu v rovnovážnom stave, ktorý sa ukázal ako farmakologicky neaktívny, a teda neprispieva k plazmatickej inhibičnej aktivite DPP-4 linagliptínu.

Eliminácia

Po podaní perorálnej dávky [¹⁴C] linagliptínu zdravým jedincom sa približne 85 % podanej rádioaktivity vylúčilo stolicou (80 %) alebo močom (5 %) v priebehu 4 dní od podania. Renálny klírens v rovnovážnom stave bol približne 70 ml/min.

Porucha funkcie obličiek

V podmienkach rovnovážneho stavu bola expozícia linagliptínu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek porovnateľná so zdravými jedincomi. Pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek sa pozoroval mierny vzostup expozície asi o 1,7-násobok v porovnaní s kontrolou. Expozícia pacientov s *diabetom mellitus* typu 2 s ťažkou renálnou insuficienciou sa zvýšila asi o 1,4-násobok v porovnaní s pacientmi s *diabetom mellitus* typu 2 s normálnou funkciou obličiek. Predpoklady rovnovážneho stavu pre AUC linagliptínu u pacientov s ESRD ukázali porovnateľnú expozíciu ako bola u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek. Okrem toho sa nepredpokladá eliminácia linagliptínu hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou v terapeuticky významnom rozsahu. Preto u pacientov s akýmkoľvek stupňom renálnej insuficiencie nie je potrebná žiadna úprava dávky linagliptínu. Z tohto dôvodu možno v liečbe linagliptínom pokračovať vo forme jednozložkových tabliet s rovnakou celkovou dennou dávkou 5 mg, ak sa Jentadueto vysadí v dôsledku dokázanej poruchy funkcie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene (podľa klasifikácie Childa-Pugha) boli priemerné AUC a C_{max} linagliptínu podobné ako u zdravých párových kontrol po podaní opakovaných 5 mg dávok linagliptínu.

Index telesnej hmotnosti (BMI)

Index telesnej hmotnosti nemal žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu na základe údajov farmakokinetickej analýzy skupín pacientov vo fáze I a vo fáze II. Klinické štúdie pred registráciou sa vykonali do BMI zodpovedajúcemu 40 kg/m².

Pohlavie

Pohlavie nemalo žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu za základe údajov farmakokinetickej analýzy skupín pacientov vo fáze I a vo fáze II.

Staršie osoby

Vek nemal žiaden klinicky významný vplyv na farmakokinetiku linagliptínu za základe údajov farmakokinetickej analýzy skupín pacientov vo fáze I a vo fáze II. Staršie osoby (65 až 80 roční, najstarší pacient mal 78 rokov) mali porovnateľné plazmatické koncentrácie linagliptínu v porovnaní s mladšími jedincomi. Minimálne koncentrácie linagliptínu sa merali aj u starších osôb (vo veku ≥ 70 rokov) s *diabetom mellitus* typu 2 vo fáze III štúdie s trvaním 24 týždňov. V tejto štúdiu boli koncentrácie linagliptínu v rozsahu hodnôt skoršie pozorovaných u mladších pacientov s *diabetom mellitus* typu 2.

Pediatrická populácia

V pediatrickej štúdiu fázy 2 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti 1 mg a 5 mg linagliptínu u detí a dospievajúcich vo veku od ≥ 10 do < 18 rokov s diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli v súlade s odpoveďami pozorovanými u dospelých pacientov. Linagliptín 5 mg vykazoval priaznivejšie vlastnosti než 1 mg z hľadiska dolnej úrovne inhibície DPP-4 (72 % v porovnaní s 32 %, p = 0,0050) a numericky výraznejšie zníženie z hľadiska upravenej priemernej zmeny HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote (-0,63 % v porovnaní s -0,48 %, n.s.). Z dôvodu obmedzeného množstva údajov sa majú tieto výsledky interpretovať obozretne.

Rasa

Rasa nemala žiaden zrejmy vplyv na plazmatické koncentrácie linagliptínu na základe zložitej analýzy dostupných farmakokinetických údajov, zahŕňajúcej pacientov belochoch, Hispáncov, Afričanov a Ázijčanov. Okrem toho sa zistilo, že farmakokinetické vlastnosti linagliptínu boli v špecializovaných štúdiách fázy I u zdravých Japoncov, Číňanov, belochoch a Afroameričanov s *diabetom mellitus* typu 2 podobné.

Metformín

Absorpcia

Po podaní perorálnej dávky metformínu sa T_{max} dosiahla za 2,5 hodiny. Absolútna biologická dostupnosť 500 mg alebo 850 mg tablety metformíniumchloridu je u zdravých jedincov približne 50-60 %. Po perorálnej dávke bolo v stolici vylúčených 20-30 % neabsorbovanej frakcie.

Po perorálnom podaní je absorpcia metformíniumchloridu saturovateľná a neúplná. Predpokladá sa, že farmakokinetika absorpcie metformíniumchloridu nie je lineárna.

Pri odporúčaných dávkach a dávkovacích schémach metformíniumchloridu sa rovnovážne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 24 až 48 hodín a sú zvyčajne nižšie ako 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických štúdiách neprekročili maximálne plazmatické hladiny (C_{max}) metformíniumchloridu 5 mikrogramov/ml, a to ani pri maximálnych dávkach.

Potrava znižuje rozsah a mierne spomaľuje absorpciu metformíniumchloridu. Po podaní 850 mg dávky sa pozorovala o 40 % nižšia maximálna plazmatická koncentrácia, 25 % pokles AUC (plochy pod krivkou) a predĺženie času dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie o 35 minút. Klinický význam týchto poklesov nie je známy.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je zanedbateľná. Metformíniumchlorid preniká do erytrocytov. Maximálna koncentrácia v krvi je nižšia než maximálna plazmatická koncentrácia a dosahujú sa približne v rovnakom čase. Červené krvinky najpravdepodobnejšie predstavujú sekundárny distribučný kompartment. Priemerný distribučný objem (V_d) sa pohyboval medzi 63-276 l.

Biotransformácia

Metformíniumchlorid sa vylučuje nezmenený močom. U ľudí neboli indentifikované žiadne metabolity.

Eliminácia

Renálny klírens metformíniumchloridu je > 400 ml/min, čo poukazuje na to, že metformíniumchlorid sa eliminuje glomerulárnou filtráciou a tubulárnou sekréciou. Po perorálnej dávke je zjavný konečný polčas eliminácie približne 6,5 hodiny.

Pri poškodenej funkcii obličiek je renálny klírens znížený proporcionálne ku klírensu kreatinínu, a preto je polčas eliminácie predĺžený, čo vedie k zvýšeným hladinám metformíniumchloridu v plazme.

Pediatrická populácia

Štúdia s jednorazovou dávkou: po podaní jednorazových dávok 500 mg metformíniumchloridu vykazovali pediatrickí pacienti podobný farmakokinetický profil, aký bol pozorovaný u zdravých dospelých jedincov.

Štúdia s opakovaným podávaním: údaje sú obmedzené na jednu štúdiu. Po opakovaných dávkach 500 mg dvakrát denne počas 7 dní sa u pediatrických pacientov maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) znížila o približne 33 % a systémová expozícia (AUC_{0-t}) približne o 40 %, v porovnaní s dospelými diabetikmi, ktorí dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denne počas 14 dní. Keďže dávka bola individuálne titrovaná na základe kontroly glykémie, majú tieto údaje iba obmedzený klinický význam.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Linagliptín plus metformín

So súbežným podávaním linagliptínu a metformínu sa vykonali celkové štúdie toxicity na potkanoch počas 13 týždňov. Jediná pozorovaná interakcia medzi linagliptínom a metformínom bolo zníženie prírastku telesnej hmotnosti. Pri expozičných hladinách AUC 2 až 23-násobku expozície u ľudí sa nepozorovali žiadne iné ďalšie toxicity spôsobené kombináciou linagliptínu s metformínom.

Štúdia embryofetálneho vývoja na brezivých potkanoch nepreukázala teratogénny účinok pripisovaný súbežnému podávaniu linagliptínu a metformínu pri expozičných hladinách AUC 4 až 30-násobku expozície u ľudí.

Linagliptín

U myši a potkanov sú pečeň, obličky a gastrointestinálny trakt hlavnými cieľovými orgánmi toxicity pri opakovanom podávaní linagliptínu v dávke vyššej než 300-násobok expozície u ľudí.

U potkanov sa účinky na reprodukčné orgány, štítnu žľazu a lymfatické orgány pozorovali pri viac ako 1500-násobku expozície u ľudí. Silné pseudoalergické reakcie sa pozorovali u psov pri stredných dávkach, sekundárne spôsobovali kardiovaskulárne zmeny, ktoré sa považovali za špecifické pre psy. U opíc *Cynomolgus* boli cieľovými orgánmi toxicity pečeň, obličky, žalúdok, reprodukčné orgány, týmus, slezina a lymfatické uzliny pri viac ako 450-násobnej expozícii u ľudí. Pri viac ako 100-násobku expozície u ľudí bolo u týchto opíc hlavným nálezom podráždenie žalúdka.

Linagliptín a jeho hlavný metabolit nevykazovali genotoxický potenciál.

2 ročné štúdie karcinogenity po perorálnom podaní potkanom a myšiam neodhalili žiaden výskyt karcinogenity u potkanov alebo u samcov myši. Signifikantne vyššia incidencia malígnych lymfómov len u samíc myši pri najvyššej dávke (> 200-násobok expozície u ľudí) sa nepovažuje za významnú pre ľudí (vysvetlenie: nesúvisí s liečbou, no je dôsledkom vysoko variabilnej základnej incidence). Na základe týchto štúdií nie sú žiadne obavy z hľadiska karcinogenity u ľudí.

Dávka, pri ktorej sa nepozoroval žiaden nežiaduci účinok (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) na fertilitu, včasný embryonálny vývoj a teratogenitu u potkanov bola stanovená na > 900-násobok expozície u ľudí. Dávka, pri ktorej sa nepozoroval žiaden nežiaduci účinok (NOAEL) na toxicitu u matky, na embryo-fetálnu toxicitu a na toxicitu u potomstva potkanov bola 49-násobkom expozície u ľudí. U králikov sa nepozorovali žiadne teratogénne účinky pri > 1000-násobku expozície u ľudí. Hodnota NOAEL odvodená pre embryo-fetálnu toxicitu u králikov bola 78-násobok expozície u ľudí a hodnota NOAEL pre toxicitu matky bola 2,1-násobkom expozície u ľudí. Preto sa považuje za nepravdepodobné, že linagliptín ovplyvňuje reprodukciu pri terapeutických expozíciách u ľudí.

Metformín

Neklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

arginín

kopovidón

stearan horečnatý

kukurličný škrob

bezzvodý oxid kremičitý

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

Filmový obal

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)

mastenec

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

propylénglykol

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

Filmový obal

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)

mastenec

červený oxid železitý (E172)

propylénglykol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Blister

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška

Fľašku uchovávajú sa dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

- Veľkosti balení s 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 a 120 x 1 filmom obalenou tabletou a viacpočetné balenie obsahujúce 120 (2 balenia po 60 x 1), 180 (2 balenia po 90 x 1), 180 (3 balenia po 60 x 1) a 200 (2 balenia po 100 x 1) filmom obalených tabliet v blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivej dávky z hliníkovej prekryvacej fólie a fólie tvoriacej základ blistra PVC/polychlórtrifluóretylén/PVC.
- Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s plastovým uzáverom so závitom a tesniacou vložkou (hliníková polyesterovová laminátová fólia) a vysušadlom zo silikagélu. Veľkosti balení 14, 60 a 180 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRACNÉ ČÍSLA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety

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

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júl 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. marec 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ)
ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNEHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA PRE BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
linagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTRE**

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tablety
linagliptín/metformín Cl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

**VIACPOČETNÉ BALENIE – DOČASNÁ ŠKATUEKA BEZ BLUE BOXU – 2,5 MG/850 MG
FILMOM OBALENÉ TABLETY**

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
linagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.
90 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.
100 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO BALENIA VIACPOČETNÉHO BALENIA – ZABALENÉHO V PRIEHĽADNEJ FÓLII - VRÁTANE BLUE BOXU – 2,5 MG/850 MG FILMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
linagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 60 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 90 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 100 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 3 balení, každé obsahuje 60 x 1 filmom obalenú tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUEKA PRE BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety
linagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH
BLISTRE**

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tablety
linagliptín/metformín Cl

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VIACPOČETNÉ BALENIE – DOČASNÁ ŠKATUEKA BEZ BLUE BOXU – 2,5 MG/1000 MG FOLMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety
linagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.
90 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.
100 x 1 filmom obalená tableta. Zložka viacpočetného balenia, nemôže sa vydávať oddelene.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠTÍTOK VONKAJŠIEHO BALENIA VIACPOČETNÉHO BALENIA – ZABALENÉHO V PRIEDĽADNEJ FÓLII – VRÁTANE BLUE BOXU – 2,5 MG/1000 MG FOLMOM OBALENÉ TABLETY

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety
linagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 60 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 90 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 2 balení, každé obsahuje 100 x 1 filmom obalenú tabletu.
Viacpočetné balenie pozostávajúce z 3 balení, každé obsahuje 60 x 1 filmom obalenú tabletu.

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA A ŠTÍTOK - HDPE FEAŠKA (17 A 18 APLIKOVATELNÉ IBA PRE ŠKATUEKU)

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety
linagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/780/012 14 filmom obalených tabliet
EU/1/12/780/013 60 filmom obalených tabliet
EU/1/12/780/014 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA A ŠTÍTOK - HDPE FEAŠKA (17 A 18 APLIKOVATELNÉ IBA PRE ŠKATUEKU)

1. NÁZOV LIEKU

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety
linagliptín/metformíniumchlorid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Fľašku uchovávajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO ,(ČÍSLA)

EU/1/12/780/026 14 filmom obalených tabliet
EU/1/12/780/027 60 filmom obalených tabliet
EU/1/12/780/028 180 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR - DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Jentadueto 2,5 mg / 850 mg filmom obalené tablety Jentadueto 2,5 mg / 1000 mg filmom obalené tablety linagliptín/metformíniumchlorid

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Jentadueto a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jentadueto
3. Ako užívať Jentadueto
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Jentadueto
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Jentadueto a na čo sa používa

Názov vašej tablety je Jentadueto. Obsahuje dve odlišné liečivá linagliptín a metformín.

- Linagliptín patrí do skupiny liečiv nazývaných inhibítory DPP-4 (inhibítory dipeptidylpeptidázy-4).
- Metformín patrí do skupiny liečiv nazývaných biguanidy.

Ako Jentadueto účinkuje

Dve liečivá sa spoločne podieľajú na kontrole hladín cukru v krvi u dospelých pacientov s formou cukrovky, ktorá sa nazýva „diabetes mellitus 2. typu“. Spolu s diétou a pohybovou aktivitou tento liek pomáha zlepšiť hladiny a účinky inzulínu po jedle a znižuje množstvo cukru tvorené organizmom.

Tento liek sa môže používať samostatne alebo s niektorými ďalšími liečivami na liečbu cukrovky, ako sú napr. deriváty sulfonylmočoviny, empagliflozín alebo inzulín.

Čo je cukrovka typu 2?

Cukrovka typu 2 je ochorenie, pri ktorom vaše telo netvorí dostatok inzulínu a inzulín, ktorý vaše telo vytvorí, neúčinkuje tak, ako má. Vaše telo môže vytvárať aj príliš veľa cukru. Keď sa tak stane, cukor (glukóza) sa hromadí v krvi. To môže viesť k vážnym zdravotným problémom, ako je ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a amputácia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Jentadueto

Neužívajte Jentadueto

- ak ste alergický na linagliptín alebo metformín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažne zníženú funkciu obličiek.
- ak máte nekontrolovanú cukrovku, napríklad so závažnou hyperglykémiou (vysoká hladina glukózy v krvi), nevoľnosťou, vracaním, hnačkou, rýchlym úbytkom telesnej hmotnosti,

laktátovou acidózou (pozri „Riziko laktátovej acidózy“ nižšie) alebo ketoacidózou. Ketoacidóza je stav, pri ktorom sa látky nazývané „ketolátky“ hromadia v krvi a môžu viesť k diabetickej prekóme. Príznaky zahŕňajú bolesť žalúdka, rýchle a hlboké dýchanie, ospalosť alebo nezvyčajný sladký zápach dychu.

- ak ste prekonali diabeticke prekómu.
- ak máte závažnú infekciu, ako je infekcia postihujúca pľúca alebo bronchiálny systém (priedušky) alebo obličky. Závažné infekcie môžu viesť k problémom s obličkami, ktoré vás môžu vystaviť riziku laktátovej acidózy (pozri časť Upozornenia a opatrenia).
- ak ste stratili veľké množstvo vody z vášho tela (dehydratácia), napr. z dôvodu dlhodobej alebo silnej hnačky alebo ak ste niekoľkokrát po sebe vracali. Dehydratácia môže viesť k problémom s obličkami, ktoré vás môžu vystaviť riziku laktátovej acidózy (pozri časť Upozornenia a opatrenia).
- ak ste liečený na akútne zlyhávanie srdca alebo ak ste nedávno mali srdcový záchvat, máte závažné problémy s krvným obehom (ako je šok) alebo ťažkosti s dýchaním. Môže to viesť k nedostatočnému prívodu kyslíka ku tkanivám, čo môže u vás vyvolať riziko laktátovej acidózy (pozri časť Upozornenie a opatrenia).
- ak máte ťažkosti s pečeňou.
- ak nadmerne pijete alkohol, buď každý deň alebo len z času na čas (pozri časť „Jentaduetu a alkohol“).

Jentaduetu neužívajte, ak sa na vás vzťahuje čokoľvek z vyššie uvedeného. Ak si nie ste istý, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom skôr, ako začnete užívať tento liek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Jentaduetu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- ak máte cukrovku typu 1 (vaše telo netvorí žiaden inzulín). Jentaduetu sa nemá používať na liečbu tohto stavu.
- ak užívate inzulín alebo antidiabetikum známe ako „sulfonylmočovina“, váš lekár môže chcieť znížiť dávku inzulínu alebo sulfonylmočoviny, keď jeden z nich užívate spolu s Jentaduetom, aby sa zabránilo nízkej hladine cukru v krvi (hypoglykémia).
- ak máte alebo ste mali ochorenie podžalúdkovej žľazy.

Ak máte príznaky akútnej pankreatitídy (zápalu podžalúdkovej žľazy), ako je pretrvávajúca, silná bolesť brucha, musíte vyhľadať svojho lekára.

Ak sa u vás vyskytnú pľuzgierky na koži, môže to byť prejavom ochorenia nazývaného bulózne pemfigoid. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať liek Jentaduetu.

Ak si nie ste istý, či sa na vás vzťahujú niektoré z vyššie uvedených bodov, poraďte sa so svojim lekárom, lekárnikom alebo so zdravotnou sestrou predtým, ako začnete užívať Jentaduetu.

Diabeticke kožné problémy sú častou komplikáciou cukrovky. Radíme vám, aby ste sa riadili odporúčaniami týkajúcimi sa starostlivosti o kožu a nohy, ktoré vám dal lekár alebo zdravotná sestra.

Riziko laktátovej acidózy.

Jentaduetu môže spôsobiť veľmi zriedkavý, ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza, najmä, ak vaše obličky nepracujú správne. Riziko vzniku laktátovej acidózy je zvýšené aj pri nekontrolovanej cukrovke, závažných infekciách, dlhotrvajúcim hladovaním alebo požívaním alkoholu, pri dehydratácii (pozri ďalšie informácie nižšie), pri problémoch s pečeňou a akýchkoľvek stavoch, pri ktorých má niektorá časť tela znížený prísun kyslíka (ako napríklad akútne závažné srdcové ochorenie).

Ak sa na vás vzťahuje niektoré z vyššie uvedeného, kontaktujte svojho lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Krátkodobo prestaňte užívať Jentaduetu, ak trpíte stavom, ktorý môže byť spojený s dehydratáciou (výrazná strata telesných tekutín), ako napríklad silné vracanie, hnačka, horúčka,

vystavenie sa teplu alebo ak pijete menej tekutín ako obvykle. Kontaktujte lekára, aby vám dal ďalšie pokyny.

Okamžite prestaňte užívať Jentadueto a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, ak spozorujete niektoré príznaky laktátovej acidózy, pretože tento stav môže spôsobiť kómu.

Príznaky laktátovej acidózy zahŕňajú:

- vracanie,
- bolesť žalúdka (bolesť brucha),
- svalové kŕče,
- celkový pocit nepohodlia so silnou únavou,
- ťažkosti s dýchaním,
- znížená telesná teplota a srdcový pulz.

Laktátová acidóza je vážny zdravotný stav a musí sa liečiť v nemocnici.

Ak potrebujete podstúpiť veľký chirurgický zákrok, v čase zákroku a určitý čas po zákroku musíte prestať užívať Jentadueto. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Jentaduetom.

Počas liečby liekom Jentadueto váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek minimálne raz ročne alebo častejšie, ak ste staršia osoba a/alebo ak sa vaša funkcia obličiek zhoršuje.

Deti a dospievajúci

Tento liek sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Iné lieky a Jentadueto

Ak je potrebné do vášho krvného obehu vstreknúť kontrastnú látku, ktorá obsahuje jód, napríklad pri vykonaní röntgenového vyšetrenia alebo pri snímaní, musíte prestať užívať Jentadueto pred alebo v čase podania injekcie. Váš lekár rozhodne, kedy musíte prerušiť a kedy opäť začať liečbu s Jentaduetom.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Môže byť potrebné, aby vám častejšie vyšetrili hladinu glukózy v krvi a funkciu obličiek alebo váš lekár bude musieť upraviť dávku Jentadueta. Je obzvlášť dôležité, aby ste oznámili nasledovné:

- lieky, ktoré zvyšujú tvorbu moču (diuretiká).
- lieky na liečbu bolesti a zápalov (NSAID – nesteroidové protizápalové lieky a inhibítory COX-2, ako napríklad ibuprofen a celecoxib).
- niektoré lieky na liečbu vysokého krvného tlaku (inhibítory ACE a antagonisty receptora angiotenzínu II).
- lieky, ktoré môžu zmeniť množstvo metformínu v krvi, najmä ak máte zníženú funkciu obličiek (napr. verapamil, rifampicín, cimetidín, dolutegravir, ranolazín, trimetoprim, vandetanib, isavukonazol, krizotinib, olaparib).
- karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín. Tieto sa môžu používať na zvládnutie kŕčov (záchvatov) alebo chronickej bolesti.
- rifampicín. Je to antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu infekcií, ako je tuberkulóza.
- lieky používané na liečbu ochorení, ktoré zahŕňajú zápal, ako je astma a artritída (kortikosteroidy).
- lieky na uvoľnenie priedušiek (β -sympatomimetiká) na liečbu bronchiálnej astmy.
- lieky obsahujúce alkohol.

Jentadueto a alkohol

Vyhňte sa nadmernej konzumácii alkoholu, ak užívate Jentadueto, pretože to môže zvyšovať riziko laktátovej acidózy (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, než začnete užívať tento liek.

Ak ste tehotná nesmiete užívať Jentadueto. Nie je známe, či je tento liek škodlivý pre nenarodené dieťa.

Metformín prechádza v malých množstvách do materského mlieka. Nie je známe, či linagliptín prechádza do materského mlieka. Ak chcete dojčiť počas užívania tohto lieku, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Jentadueto nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Užívanie Jentadueta v kombinácii s liekmi nazývanými deriváty sulfonylmočoviny alebo s inzulínom však môže spôsobiť príliš nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémia), čo môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje alebo pracovať bez bezpečnej opory.

3. Ako užívať Jentadueto

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Koľko lieku užívať

Množstvo Jentadueta, ktoré budete užívať sa bude meniť v závislosti od vášho stavu a dávok metformínu a/alebo jednotlivých tabliet linagliptínu a metformínu, ktoré v súčasnosti užívate. Lekár vám povie presne, akú dávku tohto lieku máte užívať.

Ako tento liek užívať

- jedna tableta dvakrát denne ústami v dávke, ktorú predpísal váš lekár.
- s jedlom, aby sa znížila pravdepodobnosť žalúdočných ťažkostí.

Nesmiete prekročiť maximálnu odporúčanú dennú dávku 5 mg linagliptínu a 2000 mg metformíniumchloridu.

Pokračujte v užívaní Jentadueta tak dlho, ako vám ho lekár predpisuje, aby ste sústavne pomáhali kontrolovať vašu hladinu cukru v krvi. Lekár môže predpísať tento liek spolu s iným perorálnym antidiabetikom alebo s inzulínom. Zapamätajte si, že máte užívať všetky lieky tak, ako prikázal lekár, aby sa dosiahli čo najlepšie výsledky pre vaše zdravie.

Počas liečby Jentaduetom pokračujte aj naďalej vo svojej diéte a dbajte na to, aby bol váš príjem cukrov rovnomerne rozložený počas celého dňa. Ak máte nadváhu, pokračujte podľa pokynov v diéte s obmedzeným energetickým obsahom. Je nepravdepodobné, že tento samotný liek spôsobí nezvyčajne nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémia). Ak sa Jentadueto používa s liekom obsahujúcim sulfonylmočovinu alebo s inzulínom, môže sa objaviť nízka hladina cukru v krvi a váš lekár môže znížiť dávku sulfonylmočoviny alebo inzulínu.

Ak užijete viac Jentadueta, ako máte

Ak užijete viac tabliet lieku Jentadueto, ako máte, môže sa u vás objaviť laktátová acidóza. Príznaky laktátovej acidózy nemusia byť špecifické, ako napríklad pocit nevoľnosti alebo vracanie, bolesť brucha so svalovými kŕčmi, celkový pocit nepohodlia so silnou únavou a ťažkosťami s dýchaním. Ďalšími príznakmi sú znížená telesná teplota a spomalený srdcový pulz. **Ak toto u vás nastane, môžete potrebovať okamžitú liečbu v nemocnici, pretože laktátová acidóza môže viesť ku kóme. Okamžite prestaňte užívať tento liek a ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu (pozri časť 2). Balenie lieku si zoberte so sebou.**

Ak zabudnete užiť Jentadueto

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď ako si na to spomeniete. Ak je však blízko čas na užitie nasledujúcej dávky, preskočte zabudnutú dávku. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Nikdy neužívajte dve dávky v tom istom čase (ráno alebo večer).

Ak prestanete užívať Jentaduetu

Jentaduetu užívajte dovtedy, kým vám lekár nepovie, aby ste užívanie ukončili. Pomáha vám udržiavať kontrolu hladiny cukru v krvi.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Niektoré príznaky si vyžadujú okamžitú lekársku pomoc

Jentaduetu prestaňte užívať a okamžite navštívte lekára, ak sa u vás objavia nasledovné príznaky nízkej hladiny cukru v krvi (hypoglykémie): tras, potenie, úzkosť, rozmazané videnie, trpnutie pier, bledosť, zmena nálady alebo zmätenosť. Hypoglykémia (častosť výskytu je veľmi častá (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb)) je zisteným vedľajším účinkom kombinácie Jentadueta a sulfonylmočoviny a pri kombinácii Jentadueta a inzulínu.

Jentaduetu môže spôsobiť veľmi zriedkavý (môže postihovať až 1 z 10 000 osôb), ale veľmi závažný vedľajší účinok nazývaný laktátová acidóza (pozri časť „Upozornenia a opatrenia“). Ak sa tak stane, **okamžite prestaňte užívať Jentaduetu a kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu**, pretože laktátová acidóza môže spôsobiť kómu.

U niektorých pacientov sa vyskytol zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída; frekvencia výskytu zriedkavá, môže postihovať až 1 z 1000 osôb).

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich závažných vedľajších účinkov, **PRESTAŇTE** užívať Jentaduetu a okamžite kontaktujte svojho lekára:

- silná a pretrvávajúca bolesť brucha (v oblasti žalúdka), ktorá sa môže šíriť do vášho chrbta, ako aj nevoľnosť a vracanie, pretože to môžu byť prejavy zápalu podžalúdkovej žľazy (pankreatitídy).

Ďalšie vedľajšie účinky Jentadueta zahŕňajú:

U niektorých pacientov sa vyskytli alergické reakcie (častosť výskytu je zriedkavá), ktoré môžu byť závažné vrátane sipotu a dýchavičnosti (bronchiálna hyperreaktivita; výskyt je menej častý (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)). U niektorých pacientov sa objavila vyrážka (častosť výskytu je menej častá), žihľavka (urtikária; častosť výskytu je zriedkavá) a opuch tváre, pier, jazyka a hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (angioedém; častosť výskytu je zriedkavá). Ak sa u vás objavia akékoľvek prejavy ochorenia uvedeného vyššie, ukončíte užívanie Jentadueta a ihneď sa spojte so svojím lekárom. Lekár vám môže predpísať liek na liečbu vašej alergickej reakcie a iný liek na liečbu vašej cukrovky.

U niektorých pacientov sa počas užívania Jentadueta objavili nasledovné vedľajšie účinky:

- Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): hnačka, zvýšenie hladiny krvných enzýmov (zvýšená hladina lipázy), pocit nevoľnosti (nauzea).
- Menej časté: zápal nosa alebo hrdla (nazofaryngitída), kašeľ, strata chuti do jedla (znížená chuť do jedla), vracanie, zvýšenie hladiny enzýmu v krvi (zvýšenie hladiny amylázy), svrbenie (pruritus).
- Zriedkavé: tvorba pľuzgierov na pokožke (bulózný pemfigoid).

U niektorých pacientov sa počas užívania Jentadueta s inzulínom vyskytli nasledovné vedľajšie účinky

- Menej časté: poruchy funkcie pečene, zápcha

Vedľajšie účinky pri užívaní samotného metformínu, ktoré nie sú popísané pri Jentaduate:

- Veľmi časté: bolesť brucha.
- Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb): kovová pachuť (porucha chuti).

- Veľmi zriedkavé (môže postihovať menej ako 1 z 10000 osôb): znížené hladiny vitamínu B₁₂, hepatitída (ochorenie pečene), kožná reakcia vo forme sčervenania kože (erytém).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Jentaducto

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri, fľaške a škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

Blister: Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaška: Fľašku uchováajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak je poškodený obal alebo vykazuje znaky manipulácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Jentaducto obsahuje

- Liečivá sú linagliptín a metformíniumchlorid.
Každá filmom obalená tableta Jentaducto 2,5 mg/850 mg obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 850 mg metformíniumchloridu.
Každá filmom obalená tableta Jentaducto 2,5 mg/1000 mg obsahuje 2,5 mg linagliptínu a 1000 mg metformíniumchloridu.
- Ďalšie zložky sú:
 - Jadro tablety: arginín, kopovidón, stearan horečnatý, kukuričný škrob, bezvodý koloidný oxid kremičitý.
 - Filmový obal: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), mastenec, propylénglykol.
Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Jentaducto a obsah balenia

Jentaducto 2,5 mg/850 mg sú podlhovasté, po oboch stranách vypuklé, bledooranžové, filmom obalené tablety (tablety). Na jednej strane majú vyrazené „D2/850“ a na druhej majú vyrazené logo Boehringer Ingelheim.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg sú podlhovasté, po oboch stranách vypuklé, bledoružové, filmom obalené tablety (tablety). Na jednej strane majú vyrazené „D2/1000“ a na druhej majú vyrazené logo Boehringer Ingelheim.

Jentaduetto je dostupné v blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávky s 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 a 120 x 1 filmom obalenou tabletou a vo viacpočetnom balení obsahujúcom 120 x 1 (2 balenia po 60 x 1), 180 x 1 (2 balenia obsahujúce 90 x 1), 180 x 1 (3 balenia obsahujúce 60 x 1) a 200 x 1 (2 balenia obsahujúce 100 x 1) filmom obalenú tabletu.

Jentaduetto je dostupné aj v plastových fľaškách s plastovým uzáverom so závitom a vysúšadlom zo silikagélu. Fľašky obsahujú 14, 60 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.