

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Podolgovata, obojestransko izbočena, svetlo oranžna filmsko obložena tableta velikosti 19,2 mm x 9,4 mm, z vtisnjeno oznako "D2/850" na eni strani in logotipom podjetja na drugi strani.

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Podolgovata, obojestransko izbočena, svetlo rožnata filmsko obložena tableta velikosti 21,1 mm x 9,7 mm, z vtisnjeno oznako "D2/1000" na eni strani in logotipom podjetja na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Jentaduo je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni aktivnosti za izboljšanje urejenosti glikemije:

- pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo pri jemanju največjega odmerka metformina, ki ga še prenašajo;
- v kombinaciji z drugimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni, vključno z insulinom, pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo pri jemanju metformina v kombinaciji z drugimi zdravili;
- pri bolnikih, ki se že zdravijo s kombinacijo linagliptina in metformina v ločenih tabletah.

(Glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1 za podatke, ki so na voljo za različne kombinacije).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli z normalnim delovanjem ledvic (GFR \geq 90 ml/min)

Odmerek za antihiperглиkemično zdravljenje z zdravilom Jentadueto je treba individualno prilagoditi bolnikovemu obstoječemu režimu zdravljenja, učinkovitosti in prenašanju, ne da bi prekoračili največji priporočeni dnevni odmerek, ki je 5 mg linagliptina in 2000 mg metforminijevega klorida.

Bolniki z neustrezno urejeno boleznijo, ki se zdravijo samo z največjim odmerkom metformina, ki ga še prenašajo

Običajen začetni odmerek zdravila Jentadueto za bolnike z neustrezno urejeno boleznijo ob zdravljenju samo z metforminom je 2,5 mg linagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek je 5 mg) z odmerkom metformina, kot so ga že jemali.

Bolniki, ki so do zamenjave zdravila sočasno jemali linagliptin in metformin

Bolnikom, ki so do zamenjave zdravila sočasno jemali linagliptin in metformin, je treba zdravljenje začeti z enakima odmerkoma teh dveh zdravil, kot so ju jemali dotlej.

Bolniki z neustrezno urejeno boleznijo med zdravljenjem z dvojno kombinacijo, ki vsebuje največji odmerek metformina, ki ga še prenašajo, in sulfonilsečnino

Z odmerkom zdravila Jentadueto morajo bolniki prejeti po 2,5 mg linagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek je 5 mg) in podoben odmerek metformina, kot so ga že jemali. Če jemljejo linagliptin in metforminijev klorid v kombinaciji s sulfonilsečnino, je včasih potreben manjši odmerek sulfonilsečnine, da bi zmanjšali nevarnost hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z neustrezno urejeno boleznijo pri dvojno kombiniranem zdravljenju z insulinom in največjim odmerkom metformina, ki ga še prenašajo

Z odmerkom zdravila Jentadueto morajo bolniki prejeti po 2,5 mg linagliptina dvakrat na dan (skupni dnevni odmerek je 5 mg) in podoben odmerek metformina, kot so ga že jemali. Pri uporabi linagliptina in metforminijevega klorida v kombinaciji z insulinom je včasih potreben manjši odmerek insulina, da bi zmanjšali nevarnost hipoglikemije (glejte poglavje 4.4).

Zaradi potrebe po različnih odmerkih metformina je zdravilo Jentadueto na voljo v jakostih 2,5 mg linagliptina in 850 mg metforminijevega klorida ali 2,5 mg linagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

Posebne populacije

Starejši

Ker se metformin izloča skozi ledvice, je treba zdravilo Jentadueto previdno uporabljati pri starejših bolnikih. Da bi, zlasti pri starejših, preprečili z metforminom povezano laktacidozo, je treba bolnikom spremljati ledvično delovanje (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Ledvična okvara

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja z zdravili, ki vsebujejo metformin, nato pa vsaj enkrat letno. Pri bolnikih s povečanim tveganjem dodatnega napredovanja okvare ledvic in pri starejših je treba delovanje ledvic oceniti pogosteje, na primer vsake 3 do 6 mesecev.

Pri bolnikih z GFR < 60 ml/min je treba pred uvedbo metformina pregledati dejavnike, ki lahko povečajo tveganje za laktacidozo (glejte poglavje 4.4).

Če ni na voljo ustrezna jakost zdravila Jentadueto, je treba namesto fiksne kombinacije uporabiti posamične monokomponente.

Preglednica 1: Odmerjanje za bolnike z ledvično okvaro

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60 do 89	Največji dnevni odmerek je 3.000 mg. Ob slabšanju delovanja ledvic pride v poštev zmanjšanje odmerka.	Brez prilagajanja odmerka.
45 do 59	Največji dnevni odmerek je 2.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Brez prilagajanja odmerka.
30 do 44	Največji dnevni odmerek je 1.000 mg. Začetni odmerek je največ polovica največjega odmerka.	Brez prilagajanja odmerka.
< 30	Metformin je kontraindiciran.	Brez prilagajanja odmerka.

Jetrna okvara

Zdravila Jentadueto zaradi zdravilne učinkovine metformina ne priporočajo za bolnike z jetrno okvaro (glejte poglavji 4.3 in 5.2). Z uporabo zdravila Jentadueto pri bolnikih z jetrno okvaro ni kliničnih izkušenj.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Jentadueto pri otrocih in mladostnikih od rojstva do 18 let nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Jentadueto je treba jemati dvakrat na dan ob jedi, da bi zmanjšali neželene učinke na prebavila, povezane z metforminom.

Vsi bolniki morajo nadaljevati dieto z ustrezno porazdelitvijo vnosa ogljikovih hidratov čez dan. Bolniki s preveliko telesno maso morajo nadaljevati dieto z zmanjšano energijsko vrednostjo.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Dvojnega odmerka ne sme vzeti naenkrat. V tem primeru mora pozabljeni odmerek izpustiti.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- vse vrste akutne metabolične acidoze (kot sta laktacidoza, diabetična ketoacidoza)
- diabetična predkoma
- huda ledvična odpoved (GFR < 30 ml/min)
- akutna stanja, pri katerih se lahko spremeni ledvično delovanje, kot so: dehidracija, huda okužba, šok
- bolezni, ki lahko povzročijo tkivno hipoksijo (predvsem akutne bolezni ali poslabšanje kroničnih bolezni), kot so: dekompenzirano srčno popuščanje, odpoved dihal, nedavni miokardni infarkt, šok.
- jetrna okvara, akutna zastrupitev z alkoholom, alkoholizem (glejte poglavje 4.5)

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Jentadueto ne smemo uporabljati za zdravljenje bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1.

Hipoglikemija

Če so linagliptin dodali k sulfonilsečnini ob osnovnem zdravljenju z metforminom, je bila pojavnost hipoglikemije večja kot pri placebu.

Za sulfonilsečnine in insulin je znano, da povzročajo hipoglikemijo. Zato svetujejo previdnost pri uporabi zdravila Jentadueto v kombinaciji s sulfonilsečnino in/ali insulinom. Presoditi je treba o zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine ali insulina (glejte poglavje 4.2).

Hipoglikemija ni opredeljena kot neželeni učinek linagliptina, metformina ali linagliptina in metformina. V kliničnih preskušanjih je bila stopnja pojavnosti hipoglikemije pri bolnikih, ki so jemali linagliptin v kombinaciji z metforminom in tistih, ki so jemali samo metformin, primerljivo nizka.

Laktacidoza

Laktacidoza, zelo redek a resen presnovni zaplet, se najpogosteje pojavi ob akutnem poslabšanju delovanja ledvic, ob kardiorespiratorni bolezni ali sepsi. Pri akutnem poslabšanju delovanja ledvic se začne metformin kopičiti, kar poveča tveganje za laktacidozo.

V primeru dehidracije (huda driska ali bruhanje, zvišana telesna temperatura ali zmanjšan vnos tekočine) je treba jemanje metformina začasno prekiniti; priporoča se posvet z zdravstvenim delavcem.

Zdravila, ki lahko akutno okvarijo delovanje ledvic (kot so antihipertenzivi, diuretiki in nesteroidna protivnetna zdravila), je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z metforminom, uvesti previdno. Drugi dejavniki tveganja za laktacidozo so pretirano uživanje alkohola, jetrna insuficienca, neustrezno nadzorovana sladkorna bolezen, ketoza, dolgotrajno postenje in vsa stanja, povezana s hipoksijo, ter sočasna uporaba zdravil, ki lahko povzročijo laktacidozo (glejte poglavji 4.3 in 4.5).

Bolnike in/ali negovalce je treba opozoriti na tveganje laktacidoze. Za laktacidozo so značilni acidozna dispneja, bolečina v trebuhu, mišični krči, astenija in hipotermija, ki ji sledi koma. Ob sumu na simptome mora bolnik prenehati z jemanjem metformina in takoj poiskati zdravniško pomoč. Diagnostični laboratorijski izvidi so zmanjšan pH krvi (< 7,35), zvišane ravni laktata v plazmi (> 5 mmol/l) in povečana anionska vrzel ter razmerje laktat/piruvat.

Uporaba jodiranih kontrastnih sredstev

Intravaskularna aplikacija jodiranih kontrastnih sredstev lahko povzroči nefropatijo zaradi kontrastnega sredstva, ki povzroči kopičenje metformina in povečano tveganje laktacidoze. Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.5.

Delovanje ledvic

GFR je treba oceniti pred uvedbo zdravljenja, nato pa v rednih presledkih, glejte poglavje 4.2. Metformin je kontraindiciran pri bolnikih z GFR < 30 ml/min in ga je treba začasno ukiniti, če se pojavijo stanja, ki spremenijo delovanje ledvic, glejte poglavje 4.3.

Delovanje srca

Pri bolnikih s srčnim popuščanjem obstaja večje tveganje za hipoksijo in ledvično okvaro. Pri bolnikih s stabilnim kroničnim srčnim popuščanjem se zdravilo Jentadueto lahko uporablja ob rednem spremljanju delovanja srca in ledvic. Pri bolnikih z akutnim in nestabilnim srčnim popuščanjem je zdravilo Jentadueto kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Kirurški poseg

Uporabo metformina je treba v času kirurškega posega pod splošno, spinalno ali epiduralno anestezijo prekiniti. Zdravljenje se sme ponovno uvesti najmanj 48 ur po kirurškem posegu ali začetku peroralnega prehranjevanja, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno.

Starejši

Pri zdravljenju bolnikov, starih 80 let in več, je potrebna previdnost (glejte poglavje 4.2).

Sprememba kliničnega stanja bolnikov z dotlej urejeno sladkorno boleznijo tipa 2

Ker vsebuje zdravilo Jentaduet metformin, je treba stanje bolnika z dotlej dobro urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 s tem zdravilom, nemudoma oceniti, kadar se pri njem pojavijo laboratorijske nepravilnosti ali klinična bolezen (zlasti nedoločena ali slabo opredeljena), da bi odkrili znake ketoacidoze ali laktacidoze. Ocena mora zajeti raven elektrolitov in ketonov v serumu, glukoze v krvi in, če je indicirano, pH krvi ter ravni laktata, piruvata in metformina. Če se pojavi katerakoli acidoza, je treba zdravilo Jentaduet nemudoma ukiniti in uvesti druge ustrezne korektivne ukrepe.

Akutni pankreatitis

Uporaba zaviralcev DPP-4 je povezana s tveganjem za nastanek akutnega pankreatitisa. Pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, so opazili akutni pankreatitis. V študiji o srčno-žilni in ledvični varnosti (CARMELINA), z mediano obdobja opazovanja 2,2 leti, je bilo ugotovljeno, da so o akutnem pankreatitisu poročali pri 0,3 % bolnikov, zdravljenih z linagliptinom, in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Bolnike je treba poučiti o značilnih simptomih akutnega pankreatitisa. Pri sumu na pankreatitis je treba zdravljenje z zdravilom Jentaduet prekiniti; če je akutni pankreatitis potrjen, zdravljenja z zdravilom Jentaduet ni dovoljeno nadaljevati. Pri bolnikih s pankreatitisom v anamnezi je potrebna previdnost.

Bulozni pemfigoid

Pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, so opazili bulozni pemfigoid. V študiji CARMELINA so o buloznem pemfigoidu poročali pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z linagliptinom, in pri nobenem bolniku, ki je jemal placebo. Če obstaja sum na bulozni pemfigoid, je treba zdravljenje z zdravilom Jentaduet ukiniti.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij o interakcijah niso izvedli, opravili pa so jih z njegovima posamičnima zdravilnima učinkovinama, linagliptinom in metforminom. Sočasno dajanje večkratnih odmerkov linagliptina in metformina niti pri zdravih prostovoljcih niti bolnikih ni pomembneje spremenilo njune farmakokinetike.

Linagliptin

Ocena medsebojnega delovanja in vitro

Linagliptin je šibak kompetitivni in glede na mehanizem delovanja šibak do zmeren zaviralec izocima CYP3A4, vendar drugih izocimov CYP ne zavira. Ni induktor izocimov CYP.

Linagliptin je substrat za P-glikoprotein in šibko zavira prenos digoksina, ki ga posreduje P-glikoprotein. Na podlagi teh izsledkov in podatkov študij o medsebojnem delovanju *in vivo* ni verjetno, da bi linagliptin povzročal interakcije z drugimi substrati P-glikoproteina.

Ocena medsebojnega delovanja in vivo

Učinki drugih zdravil na linagliptin

Navedeni klinični podatki kažejo na majhno tveganje klinično pomembnih interakcij s sočasno danimi zdravili.

Metformin:

Pri sočasnem dajanju večkratnih odmerkov metforminijevega klorida po 850 mg, trikrat na dan, in 10 mg linagliptina, enkrat na dan, pri zdravih prostovoljcih ni bilo klinično pomembnih sprememb farmakokinetike linagliptina.

Sulfonilsečnine:

V stanju dinamičnega ravnovesja se farmakokinetika linagliptina po 5 mg odmerku pri sočasnem dajanju enkratnega odmerka po 1,75 mg glibenklamida (gliburida) ni spremenila.

Ritonavir:

Pri sočasnem dajanju enkratnega peroralnega odmerka linagliptina po 5 mg in večkratnih 200 mg peroralnih odmerkih ritonavirja, močnega zaviralca P-glikoproteina in CYP3A4, sta se povečali AUC in C_{max} linagliptina, in sicer za približno dvakrat oziroma trikrat. Nevezane koncentracije, ki so običajno pri terapevtskem odmerjanju linagliptina manjše od 1 %, so se povečale za 4- do 5-krat pri sočasnem dajanju z ritonavirjem. Simulacije koncentracije linagliptina v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja ob prisotnosti ritonavirja in brez njega so pokazale, da povečane izpostavljenosti ne spremlja povečano kopičenje. Opisane spremembe farmakokinetike linagliptina niso klinično pomembne. Zato niso verjetne klinično pomembne interakcije z drugimi zaviralci P-glikoproteina ali CYP3A4.

Rifampicin:

Po večkratnem sočasnem dajanju linagliptina po 5 mg in rifampicina, močnega induktorja P-glikoproteina in CYP3A4, sta se za 39,6 % in 43,8 % zmanjšali AUC in C_{max} linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja ter za približno 30 % zaviralni učinek na DPP-4 pri najmanjši koncentraciji v plazmi. Torej je mogoče, da polna učinkovitost linagliptina v kombiniranju z močnimi induktorji P-glikoproteina ne bo dosežena, zlasti pri dolgotrajni uporabi. Sočasno dajanje z drugimi močnimi induktorji P-glikoproteina in CYP3A4, na primer s karbamazepinom, fenobarbitalom in fenitoinom, ni raziskano.

Učinki linagliptina na druga zdravila

V opisanih kliničnih študijah linagliptin ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko metformina, gliburida, simvastatina, varfarina, digoksina ali peroralnih kontraceptivov, kar je kazalec *in vivo*, da je možnost povzročanja interakcij zdravila s substrati CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-glikoproteina in organskih kationskih prenašalcev (*organic cationic transporter – OCT*) majhna.

Metformin:

Sočasno dajanje večkratnih dnevnih odmerkov linagliptina po 10 mg z 850 mg metforminijevega klorida, substrata za OCT, pri zdravih prostovoljcih ni relevantno vplivalo na farmakokinetiko metformina. Linagliptin ne zavira z OCT posredovanega prenosa.

Sulfonilsečnine:

Pri sočasnem dajanju večkratnih peroralnih odmerkov linagliptina po 5 mg in enkratnega peroralnega odmerka glibenklamida (gliburida) po 1,75 mg sta se za 14 % zmanjšali AUC in C_{max} glibenklamida, kar ni veljalo za klinično pomembno. Ker glibenklamid primarno presnavlja CYP2C9, ta izsledek potrjuje, da linagliptin ne zavira CYP2C9. Pri drugih sulfonilsečninah (npr. glipizidu, tolbutamidu in glimepiridu), ki se tako kot glibenklamid primarno izločajo prek CYP2C9, predvidoma ne prihaja do klinično pomembnih interakcij.

Digoksin:

Sočasno dajanje večkratnih dnevnih odmerkov linagliptina po 5 mg in večkratnih odmerkov digoksina po 0,25 mg pri zdravih prostovoljcih ni vplivalo na farmakokinetiko digoksina. Torej linagliptin ne zavira s P-glikoproteinom posredovanega prenosa *in vivo*.

Varfarin:

Pri dajanju večkratnih dnevnih odmerkov linagliptina po 5 mg se farmakokinetika varfarina S(-) ali R(+), substrata za CYP2C9, po enkratnem odmerku ni spremenila.

Simvastatin:

Linagliptin je pri dajanju večkratnih dnevnih odmerkov pri zdravih prostovoljcih le minimalno vplival na farmakokinetiko simvastatina, občutljivega substrata za CYP3A4, v stanju dinamičnega ravnovesja. Po 6-dnevnem sočasnem dajanju supratrapevtskega odmerka linagliptina po 10 mg in 40 mg simvastatina na dan se je AUC simvastatina v plazmi povečala za 34 %, njegova C_{max} v plazmi pa za 10 %.

Peroralni kontraceptivi:

Pri sočasnem jemanju 5 mg linagliptina se farmakokinetika levonorgestrela ali etinilestradiola v stanju dinamičnega ravnovesja ni spremenila.

Metformin

Kombinacije, pri katerih je potrebna previdnost

Glukokortikoidi (pri sistemski in lokalni uporabi), agonisti beta-2 in diuretiki imajo intrinzično hiperglikemično delovanje. Bolnika je treba o tem poučiti in zlasti na začetku zdravljenja s temi zdravili pogosteje spremljati njegovo raven glukoze v krvi. Če je potrebno, je treba odmerek antihiperglikemičnega zdravila prilagoditi med zdravljenjem z drugim zdravilom in ob njegovi ukinitvi.

Nekatera zdravila lahko škodljivo vplivajo na delovanje ledvic, kar lahko poveča tveganje za laktacidozo, npr. nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze (COX) II, zaviralci ACE, antagonist receptorjev angiotenzina II in diuretiki, zlasti diuretiki Henlejeve zanke. Ob uvedbi ali uporabi teh zdravil v kombinaciji z metforminom je potrebno skrbno spremljanje delovanja ledvic.

Organski kationski prenašalci (OCT)

Metformin je substrat za prenašalca OCT1 in OCT2. Sočasna uporaba metformina z:

- zaviralci OCT1 (npr. verapamil) lahko zmanjša učinkovitost metformina;
- induktorji OCT1 (npr. rifampicin) lahko poveča obseg gastrointestinalne absorpcije in učinkovitost metformina,
- zaviralci OCT2 (npr. cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol) lahko zmanjša izločanje metformina skozi ledvice, kar lahko vodi v povečanje koncentracije metformina v plazmi;
- zaviralci OCT1 in OCT2 (npr. krizotinib, olaparib) lahko spremeni učinkovitost in izločanje metformina skozi ledvice.

Tako je priporočena previdnost pri sočasni uporabi metformina z navedenimi zdravili, še zlasti pri bolnikih z ledvično okvaro, saj lahko pride do povečanja koncentracije metformina v plazmi. Če je potrebno, odmerek metformina lahko prilagodimo, saj lahko zaviralci/induktorji OCT spremenijo učinkovitost metformina.

Sočasna uporaba ni priporočljiva

Alkohol

Zastrupitev z alkoholom je povezana s povečanim tveganjem za laktacidozo, zlasti ob postenju, podhranjenosti ali okvari jeter.

Jodirana kontrastna sredstva

Metformin je treba pred slikanjem ali v času slikanja ukiniti in se ga sme ponovno uvesti najmanj 48 ur pozneje, če je bilo delovanje ledvic ponovno ovrednoteno in ocenjeno kot stabilno, glejte poglavji 4.2 in 4.4.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporabe linagliptina pri nosečnicah niso proučevali. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Manjše število podatkov o uporabi metformina pri nosečnicah ne kaže na povečano nevarnost kongenitalnih malformacij. Študije na živalih ne kažejo škodljivih učinkov metformina na reprodukcijsko toksičnost (glejte poglavje 5.3).

Neklinične študije o razmnoževanju ne kažejo na aditivni teratogeni učinek, ki bi ga lahko pripisali sočasnemu dajanju linagliptina in metformina.

Zdravila Jentadueto nosečnice ne smejo jemati. Če bolnica načrtuje nosečnost ali zanosi, je treba zdravljenje z zdravilom Jentadueto čim prej ukiniti in preiti na insulin, da bi zmanjšali nevarnost okvar ploda zaradi nenormalnih ravni glukoze v krvi.

Dojenje

Študije na živalih so pokazale, da se pri podganah v laktaciji metformin in linagliptin izločata v mleko. Pri ljudeh se v mleko izloča majhna količina metformina. Ni znano, ali se tudi linagliptin izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Jentadueto, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Študij o učinku zdravila Jentadueto na plodnost pri človeku niso izvedli. Pri podganjih samcih ali samicah niso ugotovili neželenih učinkov linagliptina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Jentadueto nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti na nevarnost hipoglikemije pri uporabi zdravila Jentadueto v kombinaciji z drugimi antidiabetiki, za katere je znano, da povzročajo hipoglikemijo (npr. sulfonilsečnine).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost linagliptina v odmerkih po 2,5 mg dvakrat na dan (ali bioekvivalentih po 5 mg enkrat na dan) v kombinaciji z metforminom so ocenili pri več kot 6800 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. V s placebom nadzorovanih študijah se je več kot 1800 bolnikov zdravilo s terapevtskimi odmerki po 2,5 mg linagliptina dvakrat na dan (ali z bioekvivalenti po 5 mg linagliptina enkrat na dan) v kombinaciji z metforminom $\geq 12/24$ tednov.

V analizi zbranih podatkov iz sedmih s placebom nadzorovanih preskušanj je bila skupna pojavnost neželenih dogodkov pri bolnikih, ki so jemali placebo in metformin, primerljiva z njihovo pojavnostjo pri tistih, ki so jemali po 2,5 mg linagliptina in metformin (54,3 % in 49,0 %). Pogostnost prekinjenih zdravljenj zaradi neželenih dogodkov je bila pri bolnikih, ki so jemali placebo in metformin, primerljiva s pogostnostjo pri tistih, ki so jemali linagliptin in metformin (3,8 % in 2,9 %).

Najpogostnejši neželeni učinek, o katerem so poročali pri kombinaciji linagliptina z metforminom, je bil driska (1,6 %), katerega razmerje je bilo podobno kot pri kombinaciji metformina in placeba (2,4 %).

Hipoglikemija se lahko pojavi, če jemlje bolnik zdravilo Jentadueto hkrati s sulfonilsečnino (≥ 1 primer na 10 bolnikov).

Tabelarni seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v vseh kliničnih preskušanjih s kombinacijo linagliptina z metforminom ali pri uporabi monokomponent (linagliptina ali metformina) v kliničnih preskušanjih oziroma na podlagi izkušenj po začetku trženja, so spodaj prikazani po organski sistemih. Neželeni učinki, o katerih so pred tem poročali pri posameznih učinkovinah, so lahko potencialni neželeni učinki tudi pri zdravilu Jentadueto, četudi niso bili opaženi v kliničnih preskušanjih tega zdravila.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in absolutni pogostnosti. Po pogostnosti so opredeljeni kot zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli linagliptin in metformin (kot monokomponento ali v kombinaciji) kot samostojno zdravljenje ali kot dodatek drugim zdravljenjem z antidiabetiki pri kliničnem preskušanju in iz izkušenj po začetku trženja

Organski sistem Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov
Infekcijske in parazitske bolezni	
nazofaringitis	občasno
Bolezni imunskega sistema	
preobčutljivost (npr. bronhialna hiperreaktivnost)	občasno
Presnovne in prehranske motnje	
hipoglikemija ¹	zelo pogosto
laktična acidoza §	zelo redko
pomanjkanje vitamina B ₁₂ §	zelo redko
Bolezni živčevja	
motnje okušanja §	pogosto
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
kašelj	občasno
Bolezni prebavil	
zmanjšan tek	občasno
driska	pogosto
navzea	pogosto
pankreatitis	redko [#]
bruhanje	občasno
zaprtost ²	občasno
bolečina v trebuhu §	zelo pogosto
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
motnje jetrnega delovanja ²	občasno
hepatitis §	zelo redko
Bolezni kože in podkožja	
angioedem	redko
urtikarija	redko
eritem [§]	zelo redko
izpuščaj	občasno
pruritus	občasno
bulozni pemfigoid	redko [#]

Organski sistem Neželeni učinki	Pogostnost neželenih učinkov
Preiskave	
povečana raven amilaze	občasni
povečana raven lipaze*	pogosti

* Na podlagi zvišanja ravni lipaze > 3 x ULN, opaženega pri kliničnih preskušanjih

Na podlagi *Študije o srčno-žilni in ledvični varnosti linagliptina (CARMELINA)*, glejte spodaj

§ Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so jemali metformin kot monoterapijo, in niso bili opaženi pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Jentadueto. Za dodatne informacije glejte Povzetek glasvnih značilnosti zdravila za metformin.

¹ Neželeni učinek opažen v kombinaciji zdravila Jentadueto in sulfonilsečnine

² Neželeni učinek opažen v kombinaciji zdravila Jentadueto in insulina

Opis določenih neželenih učinkov

Hipoglikemija

V eni od študij je bil metforminu in sulfonilsečnini dodan linagliptin. Pri zdravljenju z linagliptinom in metforminom v kombinaciji s sulfonilsečnino je bil najpogostejši neželeni dogodek, o katerem so poročali, hipoglikemija (23,9 % za linagliptin + meformin + sulfonilsečnino in 16,0 % za placebo + meformin + sulfonilsečnino).

Pri zdravljenju z linagliptinom in metforminom v kombinaciji z insulinom je bil najpogostejši neželeni dogodek, o katerem so poročali, hipoglikemija, vendar je do njega prišlo v primerljivem obsegu kot pri placebo in metforminom z insulinom (29,5 % za linagliptin + metformin + insulin in 30,9 % za skupino, ki je prejela placebo + metformin + insulin); stopnja hudih epizod (kjer je bila potrebna pomoč) je bila nizka (1,5 % in 0,9 %).

Drugi neželeni učinki

Bolezni prebavil, kot so navzea, bruhanje, driska in zmanjšan tek ter trebušna bolečina, se najpogosteje pojavljajo na začetku zdravljenja z zdravilom Jentadueto ali metforminijevim kloridom ter večinoma spontano minejo. Da bi jih preprečili, je priporočeno jemanje zdravila Jentadueto med jedjo ali po njej. Prenašanje zdravila v prebavilih je možno izboljšati tudi s počasnim povečevanjem odmerka metformina hidroklorida.

Dolgotrajno zdravljenje z metforminom so povezovali z zmanjšano absorpcijo vitamina B₁₂, kar lahko zelo redko privede do klinično pomembnega pomanjkanja tega vitamina (npr. megaloblastne anemije).

Študija o srčno-žilni in ledvični varnosti linagliptina (CARMELINA)

Študija CARMELINA je ocenjevala srčno-žilno in ledvično varnost linagliptina v primerjavi s placebom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečanim srčno-žilnim tveganjem, glede na anamnezo ugotovljenih makrovaskularnih ali ledvičnih bolezni (glejte poglavje 5.1). V študiji je sodelovalo 3494 bolnikov, ki so se zdravili z linagliptinom (5 mg), in 3485 bolnikov, ki so se zdravili s placebom. Obe terapiji sta bili dodani standardni terapiji na podlagi regionalnih standardov za vrednosti HbA_{1c} in tveganja za srčno-žilna obolenja. Pojavnost neželenih učinkov in resnih neželenih učinkov pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, je bila podobna kot pri bolnikih, ki so jemali placebo. Podatki o varnosti iz te študije so bili skladni s prej znanim varnostnim profilom linagliptina.

Pri zdravljeni populaciji so o hudih hipoglikemičnih dogodkih (kjer je bila potrebna pomoč) poročali pri 3,0 % bolnikov, ki so jemali linagliptin, in pri 3,1 % bolnikov, ki so jemali placebo. Med bolniki, ki so ob izhodišču jemali sulfonilsečnino, je bila pojavnost hude hipoglikemije 2,0 % pri bolnikih, ki so se zdravili z linagliptinom, in 1,7 % pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom. Med bolniki, ki so ob izhodišču jemali insulin, je bila pojavnost hude hipoglikemije 4,4 % pri bolnikih, ki so se zdravili z linagliptinom, in 4,9 % pri bolnikih, ki so se zdravili s placebom.

V celotnem obdobju študijskega opazovanja je bilo ugotovljeno, da so o akutnem pankreatitisu poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so se zdravili z linagliptinom, in 0,1 % bolnikov, ki so se zdravili s placebom.

V študiji CARMELINA so o buloznem pemfigoidu poročali pri 0,2 % bolnikov, ki so se zdravili z linagliptinom, in pri nobenem bolniku, ki se je zdravil s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Linagliptin

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri zdravih prostovoljcih enkratni odmerki do 600 mg linagliptina (ustreza 120-kratnemu priporočenemu odmerku) niso bili povezani z odmerkom odvisnim povečanjem neželenih učinkov. Z odmerki nad 600 mg pri ljudeh ni izkušenj.

Metformin

Pri odmerkih metforminijevega klorida do 85 g niso zasledili hipoglikemije, se je pa pri teh odmerkih pojavila laktacidoza. Močno preveliki odmerki metforminijevega klorida ali sočasni dejavniki tveganja lahko povzročijo laktacidozo, ki je nujno medicinsko stanje in jo je treba zdraviti v bolnišnici. Najučinkovitejša metoda odstranjevanja laktata in metforminijevega klorida je hemodializa.

Ukrepi

Po zaužitju prevelikega odmerka je smiselno uvesti običajne podporne ukrepe, na primer odstraniti neabsorbirano vsebino iz prebavil, uvesti klinično spremljanje in po potrebi izvesti klinične ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, kombinacije peroralnih antidiabetikov, oznaka ATC: A10BD11

Zdravilo Jentaduet vsebuje kombinacijo dveh antidiabeticov s komplementarnima mehanizmoma delovanja za boljšo urejenost glikemije pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2: linagliptin, zaviralec dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4), in metforminijev klorid, učinkovino iz skupine bigvanidov.

Linagliptin

Mehanizem delovanja

Linagliptin je zaviralec DPP-4 (dipeptidil-peptidaze 4), encima, ki sodeluje pri inaktivaciji dveh inkretinskih hormonov GLP-1 in GIP (glukagonu podoben peptid 1, od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid). Encim DPP-4 oba hormona hitro razgradi. Oba inkretinska hormona sodelujeta pri fiziološkem uravnavanju homeostaze glukoze. Inkretini se v majhni količini izločajo ves dan, tik po jedi pa se njihova raven zviša. GLP-1 in GIP povečata biosintezo in izločanje insulina iz celic beta trebušne slinavke, in sicer pri normalni in zvišani ravni glukoze v krvi. GLP-1 poleg tega zmanjša izločanje glukagona iz celic alfa trebušne slinavke, kar zmanjša nastajanje glukoze v jetrih. Linagliptin se zelo učinkovito reverzibilno veže na DPP-4, česar posledica je enakomerno zvišanje ravni aktivnih inkretinov in podaljšanje njenega trajanja. Linagliptin odvisno od ravni glukoze poveča izločanje insulina in zmanjša izločanje glukagona ter tako skupno izboljša homeostazo glukoze. Linagliptin se selektivno veže na DPP-4. Njegova selektivnost za DPP-4 je *in vitro* več kot 10.000-krat večja kot za DPP-8 ali DPP-9.

Metformin

Mehanizem delovanja

Metforminijev klorid je bigvanid z antihyperglikemičnim učinkom, ki zmanjšuje osnovno in postprandialno glukozo v plazmi. Ne stimulira izločanja insulina in tako ne povzroči hipoglikemije.

Metforminijev klorid lahko deluje na tri načine:

- (1) z zaviranjem glukoneogeneze in glikogenolize zmanjša nastajanje glukoze v jetrih;
- (2) v mišicah, s povečanjem občutljivosti za insulin, izboljša periferno porabo in utilizacijo glukoze;
- (3) upočasni absorpcijo glukoze v črevesju.

Z delovanjem na glikogen-sintazo metforminijev klorid spodbuja intracelularno sintezo glikogena. Metforminijev klorid poveča sposobnost prenosa vseh doslej znanih membranskih prenašalcev glukoze (GLUT).

Neodvisno od učinka na glikemijo, metforminijev klorid pri ljudeh ugodno vpliva na presnovo lipidov, kar je bilo dokazano z nadzorovanimi, srednje dolgimi in dolgotrajnimi kliničnimi študijami terapevtskih odmerkov: metforminijev klorid znižuje ravni skupnega holesterola, holesterola LDL in trigliceridov.

Klinična učinkovitost in varnost

Linagliptin kot dodatno zdravilo ob metforminu

Učinkovitost in varnost linagliptina v kombinaciji z metforminom so pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo med monoterapijo z metforminom ocenili v dvojno slepi, s placebom nadzorovani 24-tedenski študiji. Linagliptin je kot dodatno zdravilo ob metforminu pomembno izboljšal raven HbA_{1c} (sprememba za -0,64 % v primerjavi s placebom), in sicer pri srednji izhodiščni ravni HbA_{1c} 8 %. Hkrati je linagliptin pomembno izboljšal raven glukoze v plazmi na tešče, in sicer za -21,1 mg/dl, in raven glukoze 2 uri po jedi, za -67,1 mg/dl v primerjavi s placebom, poleg tega je večji delež bolnikov dosegel ciljno raven HbA_{1c}, ki je < 7,0 % (28,3 % pri linagliptinu, v primerjavi z 11,4 % pri placebo). Ugotovljena pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so jemali linagliptin, podobna kot pri bolnikih, ki so jemali placebo. Telesna masa se med skupinama ni pomembneje razlikovala.

V 24-tedenski s placebom nadzorovani faktorski študiji začetnega zdravljenja je linagliptin v odmerkih po 2,5 mg dvakrat na dan v kombinaciji z metforminom (500 mg ali 1.000 mg dvakrat na dan) pomembno izboljšal glikemične parametre, in sicer v primerjavi z obema monoterapijama, kar je povzeto v preglednici 3 (srednja izhodiščna raven HbA_{1c} 8,65 %).

Preglednica 3. Glikemični parametri na zadnjem obisku (24-tedenska študija) za linagliptin in metformin pri samostojni uporabi in kombinaciji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in neustrezno urejeno boleznijo z dieto in telesno aktivnostjo

	Placebo	Linagliptin 5 mg enkrat na dan ¹	Metformin HCl 500 mg dvakrat na dan	Linagliptin 2,5 mg dvakrat na dan ¹ + metformin HCl 500 mg dvakrat na dan	Metformin HCl 1000 mg dvakrat na dan	Linagliptin 2,5 mg dvakrat na dan ¹ + metformin HCl 1000 mg dvakrat na dan
HbA_{1c} (%)						
Število bolnikov	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Izhodiščna raven (srednja)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Sprememba v primerjavi z izhodiščno ravnijo (prilagojena srednja vrednost)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Razlika v primerjavi s placebom (prilagojena srednja vrednost) (95-odstotni IZ)	--	-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)
Bolniki (n, %), ki so dosegli HbA _{1c} < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Bolniki (%), ki so prejeli reševalno zdravilo	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
Raven glukoze na tešče (mg/dl)						
Število bolnikov	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Izhodiščna raven (srednja)	203	195	191	199	191	196
Sprememba v primerjavi z izhodiščno ravnijo (prilagojena srednja vrednost)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Razlika v primerjavi s placebom (prilagojena srednja vrednost) (95-odstotni IZ)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Dnevni odmerek linagliptina je 5 mg.

Srednje znižanje ravni HbA_{1c} v primerjavi z izhodiščno ravnijo je bilo večinoma večje pri bolnikih z višjo izhodiščno ravnijo HbA_{1c}. Učinki na lipide v plazmi so bili večinoma nevtralni. Telesna masa se je med zdravljenjem s kombinacijo linagliptina in metformina podobno zmanjšala kot pri jemanju samega metformina ali placeba. Pri bolnikih, ki so jemali samo linagliptin, se telesna masa v primerjavi z izhodiščno težo ni spremenila. Pojavnost hipoglikemije je bila v skupinah podobna (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % in linagliptin 2,5 mg + metformin dvakrat na dan 1,4 %).

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani 12-tedenski študiji so ocenili učinkovitost in varnost linagliptina, v odmerkih po 2,5 mg dvakrat na dan, v primerjavi s 5 mg enkrat na dan, v kombinaciji z metforminom, pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo na monoterapiji z metforminom. Linagliptin je v odmerkih po 5 mg enkrat na dan in 2,5 mg dvakrat na dan v primerjavi s placebom

primerljivo (IZ: -0,07; 0,19) in pomembno znižal raven HbA_{1c}, in sicer za -0,80 % (z izhodiščne ravni 7,98 %) in -0,74 % (z izhodiščne ravni 7,96 %). Pojavnost hipoglikemije je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z linagliptinom, podobna kot pri placebu. Telesna masa se med skupinami ni pomembno razlikovala.

Linagliptin kot dodatno zdravilo ob kombinaciji metformina in sulfonilsečnine

Učinkovitost in varnost linagliptina po 5 mg v primerjavi s placebom so ocenili v s placebom nadzorovani 24-tedenski študiji pri bolnikih z nezadostno urejeno boleznijo ob zdravljenju s kombinacijo metformina in sulfonilsečnine. Linagliptin je pomembno izboljšal raven HbA_{1c} (-0,62 % v primerjavi s placebom), in sicer s srednje izhodiščne ravni HbA_{1c} 8,14 %. Pomembno je izboljšal tudi doseganje ciljne ravni HbA_{1c}, in sicer na < 7,0 % (31,2 % pri linagliptinu v primerjavi z 9,2 % pri placebu) ter raven glukoze v plazmi na tešče, z zmanjšanjem za -12,7 mg/dl v primerjavi s placebom. Telesna masa se med skupinama ni pomembneje razlikovala.

Linagliptin kot dodatno zdravilo h kombinaciji metformina in emagliflozina

Pri bolnikih, neustrezno zdravljenih z metforminom in empagliflozinom (10 mg (n = 247) ali 25 mg (n = 217)), je 24-tedensko zdravljenje z linagliptinom 5 mg, kot dodatnim zdravilom, znižalo prilagojene povprečne vrednosti HbA_{1c} od izhodišča za -0,53 % (pomembna razlika v primerjavi z dodatnim zdravljenjem s placebom -0,32 % (95 % IZ -0,52; -0,13) in -0,58 % (pomembna razlika v primerjavi z dodatnim zdravljenjem s placebom -0,47 % (95 % IZ -0,66; -0,28)). Statistično pomembno večji delež bolnikov, zdravljenih z linagliptinom 5 mg in izhodiščno vrednostjo HbA_{1c} ≥ 7,0 %, je v primerjavi s placebom, dosegel ciljno vrednost HbA_{1c} < 7,0 %.

Linagliptin v kombinaciji z metforminom in insulinom

V s placebom nadzorovani 24-tedenski študiji so ocenili učinkovitost in varnost linagliptina (5 mg enkrat na dan), dodanega h insulinu z ali brez metformina. V tej študiji je 83 % bolnikov jemalo metformin v kombinaciji z insulinom. Linagliptin v kombinaciji z metforminom in insulinom je v tej podskupini pomembno izboljšal raven HbA_{1c} v primerjavi s placebom v kombinaciji z metforminom in insulinom, saj je bila prilagojena srednja sprememba v primerjavi z izhodiščno ravni HbA_{1c} (srednja izhodiščna raven HbA_{1c} 8,28 %) -0,68 % (IZ: -0,78; -0,57). Telesna masa se v nobeni od skupin ni pomembno spremenila glede na izhodiščno.

Podatki o 24-mesečni uporabi linagliptina kot dodatnega zdravila ob metforminu v primerjavi z glimepiridom

V študiji so primerjali učinkovitost in varnost dodajanja linagliptina v odmerkih po 5 mg ali glimepirida (povprečni odmerek 3 mg) pri bolnikih z nezadostno urejeno glikemijo z monoterapijo z metforminom. Ugotovili so: srednje znižanje ravni HbA_{1c} -0,16 % pri linagliptinu (s srednjo izhodiščno ravni HbA_{1c} 7,69 %) in -0,36 % pri glimepiridu (s srednjo izhodiščno ravni HbA_{1c} 7,69 %) s srednjo razliko zdravljenja 0,20 % (97,5-odstotni IZ: 0,09, 0,299). Pojavnost hipoglikemije je bila v skupini, ki je jemala linagliptin (7,5 %), pomembno manjša kot v tisti, ki je jemala glimepirid (36,1 %). Pri z linagliptinom zdravljenih bolnikih se je telesna masa v primerjavi z izhodiščnim stanjem pomembno zmanjšala, medtem ko se je pri bolnikih, ki so jemali glimepirid, pomembno povečala (-1,39 v primerjavi s +1,29 kg).

Linagliptin kot dodatno zdravilo pri starejših (starost ≥ 70 let) s sladkorno boleznijo tipa 2

Učinkovitost in varnost linagliptina so pri starejših (starost ≥ 70 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 ocenili v dvojno slepi študiji, ki je trajala 24 tednov. Za osnovno zdravljenje so bolniki jemali metformin in/ali sulfonilsečnino in/ali insulin. Odmerki osnovnega antidiabetičnega zdravljenja so bili prvih 12 tednov stabilni, nato jih je bilo dovoljeno prilagoditi. Linagliptin je pomembno izboljšal HbA_{1c} (-0,64-odstotna sprememba v primerjavi s placebom po 24 tednih), in sicer z izhodiščne ravni HbA_{1c} 7,8 %. Poleg tega je v primerjavi s placebom pomembno izboljšal raven glukoze na tešče. Telesna masa se med skupinama ni pomembno razlikovala.

V analizi združenih podatkov o starejših bolnikih (starost ≥ 70 let) s sladkorno boleznijo tipa 2 ($n = 183$), ki so za osnovno zdravljenje jemali metformin in bazalni insulin, je linagliptin v kombinaciji z metforminom in insulinom v primerjavi s placebom v kombinaciji z metforminom in insulinom pomembno izboljšal parametre HbA_{1c}, saj je bila prilagojena srednja sprememba v primerjavi z izhodiščno ravnijo (srednja izhodiščna raven HbA_{1c} 8,13 %) -0,81 % (IZ: -1,01; -0,61).

Študija o srčno-žilni in ledvični varnosti linagliptina (CARMELINA)

Študija CARMELINA je bila randomizirana študija, v kateri je sodelovalo 6979 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 in povečanim srčno-žilnim tveganjem, glede na anamnezo ugotovljenih makrovaskularnih ali ledvičnih bolezni, ki so se zdravili z linagliptinom 5 mg (3494) ali placebom (3485), dodanima standardni terapiji na podlagi regionalnih standardov za vrednosti HbA_{1c}, tveganja za srčno-žilne bolezni in ledvične bolezni. Študijska populacija je vključevala 1211 (17,4 %) bolnikov, starih ≥ 75 let, in 4348 (62,3 %) bolnikov z ledvično okvaro. Približno 19 % populacije je imelo oGFR med ≥ 45 in < 60 ml/min/1,73 m², 28 % populacije je imelo oGFR med ≥ 30 in < 45 ml/min/1,73 m², oGFR pri 15 % populacije pa je znašal < 30 ml/min/1,73 m². Povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 8,0 %.

Namen študije je bil pokazati neinferiornost primarnega srčno-žilnega izida, sestavljenega iz prvega pojava srčno-žilne smrti ali neusodnega miokardnega infarkta (MI) ali neusodne možganske kapi (3P-MACE). Sestavljeni ledvični izid je bil opredeljen kot ledvična smrt ali trajna končna ledvična odpoved ali trajno znižanje oGFR za 40 % ali več.

Po mediani spremljanja 2,2 leti, linagliptin ni povečal tveganja za hude neželene srčno-žilne dogodke ali ledvične izide, kadar je bil dodan standardni terapiji. Ni bilo povečanega tveganja za hospitalizacijo zaradi srčnega popuščanja, kar je bil dodatni ugotovljeni izid v primerjavi s standardno terapijo brez jemanja linagliptina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 (preglednica 4).

Preglednica 4 Srčno-žilni in ledvični izidi po skupinah zdravljenja v študiji CARMELINA

	linagliptin 5 mg		placebo		razmerje tveganja (95-% IZ)
	število preiskovancev (%)	stopnja pojavnosti na 1000 BL*	število preiskovancev (%)	stopnja pojavnosti na 1000 BL*	
število bolnikov	3494		3485		
primarni sestavljeni srčno-žilni izid (srčno-žilna smrt, neusodni MI, neusodna možganska kap)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
sekundarni sestavljeni ledvični izid (ledvična smrt, končna ledvična odpoved, 40-% trajno zniževanje oGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
umrljivost zaradi vseh vzrokov	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
srčno-žilna smrt	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* BL = bolnik-let

** preskus neinferiornosti, ki pokaže, da je zgornja meja 95-% IZ za razmerje tveganja nižja od 1,3

Pri analizah napredovanja albuminurije (sprememba z normoalbuminurije v mikro- ali makroalbuminurijo ali z mikroalbuminurije v makroalbuminurijo) je bilo ocenjeno razmerje tveganja 0,86 (95-% IZ 0,78; 0,95) za linagliptin v primerjavi s placebom.

Študija o srčno-žilni varnosti linagliptina (CAROLINA)

CAROLINA je bila randomizirana študija, v kateri je sodelovalo 6033 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 v zgodnji fazi in s povečanim srčno-žilnim tveganjem ali ugotovljenimi zapleti, ki so se zdravili z linagliptinom 5 mg (3023) ali glimepiridom 1-4 mg (3010), dodanima standardni terapiji (vključno z osnovnim zdravljenjem z metforminom pri 83 % bolnikov) na podlagi regionalnih standardov za vrednosti HbA_{1c} in tveganja za srčno-žilne bolezni. Povprečna starost študijske populacije je bila 64 let, vključevala pa je 2030 (34 %) bolnikov, starih ≥ 70 let. Študijska populacija je vključevala 2089 (35 %) bolnikov s srčno-žilno boleznijo in 1130 (19 %) bolnikov z ledvično okvaro, ki so imeli izhodiščni eGFR < 60 ml/min/1,73 m². Povprečna izhodiščna vrednost HbA_{1c} je bila 7,15 %.

Namen študije je bil pokazati neinferiornost primarnega srčno-žilnega izida, sestavljenega iz prvega pojava srčno-žilne smrti ali neusodnega miokardnega infarkta (MI) ali neusodne možganske kapi (3P-MACE).

Linagliptin, kadar je bil dodan standardni terapiji, v primerjavi z glimepiridinom ni povečal tveganja za hude neželene srčno-žilne dogodke po mediani spremljanja 6,25 let (glejte preglednico 5). Rezultati so bili enaki pri bolnikih, ki so bili ali niso bili zdravljeni z metforminom.

Preglednica 5 Pomembni neželeni srčno-žilni dogodki (MACE) in umrljivost po skupinah zdravljenja v študiji CAROLINA

	linagliptin 5 mg		glimepiridin (1-4 mg)		razmerje tveganja (95-% IZ)
	število preiskovancev (%)	stopnja pojavnosti na 1000 BL*	število preiskovancev (%)	stopnja pojavnosti na 1000 BL*	
število bolnikov	3023		3010		
primarni sestavljeni srčno-žilni izid (srčno-žilna smrt, neusodni MI, neusodna možganska kap)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
umrljivost zaradi vseh vzrokov	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
srčno-žilna smrt	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
hospitalizacija zaradi srčnega popuščanja	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* BL = bolnik-let

** preskus neinferiornosti, ki pokaže, da je zgornja meja 95-% IZ za razmerje tveganja nižja od 1,3

V celotnem obdobju zdravljenja (mediani čas zdravljenja 5,9 let) je imelo zmerno ali hudo hipoglikemijo 6,5 % bolnikov, ki so jemali linagliptin, in 30,9 % bolnikov, ki so jemali glimepiridin, huda hipoglikemija se je pojavila pri 0,3 % bolnikov, ki so jemali linagliptin, in 2,2 % bolnikov, ki so jemali glimepiridin.

Metformin

V prospektivni randomizirani študiji (UKPDS) je bila dokazana dolgoročna korist intenzivnega urejanja ravni glukoze v krvi pri sladkorni bolezni tipa 2. Analiza izsledkov pri bolnikih s preveliko telesno maso, ki so se zdravili z metforminom po neuspešni dieti, je pokazala:

- pomembno znižanje absolutnega tveganja za katerikoli s sladkorno boleznijo povezan zaplet v skupini z metforminom (29,8 dogodka/1000 bolnikovih let) v primerjavi s samo dieto (43,3 dogodka/1000 bolnikovih let), $p = 0,0023$, in v primerjavi z združenima skupinama na monoterapiji s sulfonilsečnino in insulinom (40,1 dogodka/1000 bolnikovih let), $p = 0,0034$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja za katerikoli s sladkorno boleznijo povezan usodni izid: metformin 7,5 dogodka/1000 bolnik let, samo dieta 12,7 dogodka/1000 bolnikovih let, $p = 0,017$;
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja celokupne umrljivosti: metformin 13,5 dogodka/1000 bolnikovih let v primerjavi s samo dieto 20,6 dogodka/1000 bolnikovih let ($p = 0,011$), in v primerjavi z združenima skupinama na monoterapiji s sulfonilsečnino in insulinom, 18,9 dogodka/1000 bolnikovih let ($p = 0,021$).
- pomembno zmanjšanje absolutnega tveganja pojava miokardnega infarkta: metformin 11 dogodkov/1000 bolnikovih let, sama dieta 18 dogodkov/1000 bolnikovih let, ($p = 0,01$).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Jentadueto za vse podskupine pediatrične populacije pri sladkorni bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Bioekvivalenčne študije pri zdravih prostovoljcih so pokazale, da je kombinirano zdravilo Jentadueto (linagliptin/metforminijev klorid) bioekvivalentno sočasno danim posamičnim tabletam linagliptina in metforminijevega klorida.

Po dajanju zdravila Jentadueto po 2.5/1.000 mg s hrano se skupna izpostavljenost linagliptinu ni spremenila. AUC metformina se ni spremenila, toda srednja največja koncentracija metformina v serumu se je pri jemanju s hrano zmanjšala za 18 %. Pri jemanju s hrano so zasledili tudi podaljšan čas do največje koncentracije v serumu, in sicer za 2 uri. Ni verjetno, da bi bile te spremembe klinično pomembne.

Trditve v nadaljevanju temeljijo na farmakokinetičnih lastnostih posamičnih zdravilnih učinkovin v zdravilu Jentadueto.

Linagliptin

Farmakokinetiko linagliptina so obsežno proučevali pri zdravih preizkušancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Po peroralnem dajanju odmerka po 5 mg se je linagliptin pri zdravih prostovoljcih ali bolnikih hitro absorbiral in dosegel največjo plazemsko koncentracijo (mediana T_{max}) 1,5 ure po odmerku.

Plazemska koncentracija linagliptina se manjša v treh fazah in z dolgim končnim razpolovnim časom (ki za to zdravilo znaša več kot 100 ur), ki je pretežno posledica nasičene, tesne vezave linagliptina na DPP-4 in ne povečuje kopičenja zdravilne učinkovine. Efektivna razpolovna doba za kopičenje linagliptina, določena pri peroralnem dajanju večkratnih odmerkov po 5 mg, je približno 12 ur. Pri dajanju po 5 mg linagliptina enkrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja koncentracije v plazmi doseženo do tretjega odmerka. AUC linagliptina v plazmi se je v stanju dinamičnega ravnovesja po 5-mg odmerkih povečala za 33 % v primerjavi z njeno vrednostjo po prvem odmerku. Koeficienti variacije AUC linagliptina med vsemi preizkušanci in pri posameznem so bili majhni (12,6 % oziroma 28,5 %). Zaradi koncentracijsko odvisne vezave linagliptina na DPP-4 njegova farmakokinetika na osnovi celotne izpostavitve ni linearna. Skupna AUC linagliptina v plazmi se je povečevala manj kot bi sicer bilo sorazmerno z odmerkom, medtem ko se AUC nevezane učinkovine povečuje približno sorazmerno z odmerkom. Farmakokinetika linagliptina je bila pri zdravih preizkušancih in bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 v glavnem podobna.

Absorpcija

Absolutna biološka uporabnost linagliptina je približno 30-odstotna. Pri sočasnem obroku z veliko vsebnostjo maščob se je čas do dosežene C_{max} podaljšal za dve uri, vrednost C_{max} pa je bila za 15 % manjša, vendar vpliva na AUC_{0-72h} niso opazili. Klinično pomembnih posledic sprememb vrednosti C_{max} in T_{max} ni pričakovati, zato lahko bolniki jemljejo linagliptin s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Zaradi tkivne vezave je srednji navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po enem intravenskem odmerku 5 mg linagliptina pri zdravih prostovoljcih približno 1.110 litrov, kar kaže, da se linagliptin obsežno porazdeli v tkiva. Vezava linagliptina na beljakovine v plazmi je odvisna od koncentracije in se zmanjša od približno 99 % pri 1 nmol/l na 75 do 89 % pri ≥ 30 nmol/l, kar priča o zasičenosti vezave na DPP-4 pri večanju koncentracije linagliptina. Pri velikih koncentracijah, pri katerih je DPP-4 povsem zasičen, se je 70 do 80 % linagliptina vezalo še na druge beljakovine v plazmi poleg DPP-4, zato ga je bilo 20 do 30 % nevezanega v plazmi.

Biotransformacija

Po dajanju peroralnega odmerka po 10 mg [^{14}C] linagliptina se je približno 5 % radioaktivnosti izločilo s sečem. Presnavljanje je pri izločanju linagliptina sekundarnega pomena. V stanju dinamičnega ravnovesja so odkrili en glavni presnovek, pri katerem je bila relativna izpostavljenost linagliptinu 13,3 %, ki pa je bil farmakološko neaktiven in ni povečeval zaviralnega delovanja linagliptina na DPP-4 v plazmi.

Izločanje

Po dajanju peroralnega odmerka [¹⁴C]linagliptina se je pri zdravih preizkušancih približno 85 % radioaktivnosti izločilo z blatom (80 %) ali s sečem (5 %) v 4 dneh po dajanju. Ledvični očistek v stanju dinamičnega ravnovesja je bil približno 70 ml/min.

Ledvična okvara

V stanju dinamičnega ravnovesja je bila izpostavljenost linagliptinu pri bolnikih z blago ledvično okvaro primerljiva izpostavljenosti pri zdravih preizkušancih. Pri zmerni ledvični okvari je bila izpostavljenost v primerjavi s kontrolo zmerno povečana, in sicer za 1,7-krat. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in hudo ledvično okvaro je bila izpostavljenost približno 1,4-krat večja kot pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z normalnim ledvičnim delovanjem. Napovedi za AUC linagliptina v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo so kazale na primerljivo izpostavljenost kot pri tistih z zmerno ali hudo ledvično okvaro. Poleg tega obseg izločanja linagliptina med hemodializo ali peritonealno dializo predvidoma ni terapevtsko pomemben. Zato bolnikom z ledvično okvaro odmerka linagliptina ni treba prilagajati. Zdravljenje z linagliptinom se lahko nadaljuje z eno tableto pri enakem skupnem dnevnem odmerku po 5 mg, če zdravilo Jentadueto ukinemo zaradi znakov ledvične okvare.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo jetrno okvaro (po Child-Pughovi klasifikaciji) sta bili srednji AUC in C_{max} linagliptina po dajanju večkratnih odmerkov po 5 mg podobni kot pri ustreznih zdravih preizkušancih.

Indeks telesne mase

Indeks telesne mase ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko linagliptina, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II. faze. Klinična preskušanja, ki so jih opravili pred izdajo dovoljenja za promet, so zajela bolnike z indeksom telesne mase do 40 kg/m².

Spol

Spol ni klinično pomembno vplival na farmakokinetiko linagliptina, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II. faze.

Starejši

Starost ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko linagliptina, kar je pokazala populacijska farmakokinetična analiza podatkov I. in II. faze. Starejši (65 do 80 let, najstarejši bolnik je imel 78 let) in mlajši preizkušanci so imeli primerljive plazemske koncentracije linagliptina. Najmanjše koncentracije linagliptina pred naslednjim odmerkom so merili tudi starejšim s sladkorno boleznijo tipa 2 (starost ≥ 70 let), in sicer v 24-tedenski študiji III. faze. V njej so bile koncentracije linagliptina znotraj razpona vrednosti, ki so jih prej izmerili pri mlajših bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Pediatrična populacija

V pediatrični študiji faze 2 so preučevali farmakokinetiko in farmakodinamiko 1 mg in 5 mg linagliptina pri otrocih in mladostnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, starih ≥ 10 do < 18 let. Opaženi farmakokinetični in farmakodinamični odzivi so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili pri odraslih preiskovancih. Linagliptin 5 mg je pokazal superiornost nad 1 mg odmerkom pri najnižjem zaviranju DPP-4 (72 % v primerjavi z 32 %, p = 0,0050) in številčno večje zmanjšanje prilagojene spremembe mediane glede na izhodiščno vrednost HbA_{1c} (-0,63 % v primerjavi z -0,48 %, »ni statistično značilno«). Zaradi omejenega nabora podatkov, je pri interpretaciji rezultatov potrebna previdnost.

Rasa

Rasa ni zaznavno vplivala na koncentracijo linagliptina v plazmi, kar je pokazala sestavljena analiza razpoložljivih farmakokinetičnih podatkov, ki je zajela bolnike bele rase ter latinskoameriškega, afriškega in azijskega izvora. Poleg tega so bile farmakokinetične značilnosti linagliptina podobne tudi v namenskih študijah I. faze, ki so zajele zdrave Japonce, Kitajce in belce ter Američane afriškega izvora s sladkorno boleznijo tipa 2.

Metformin

Absorpcija

Po peroralni uporabi doseže metformin T_{max} v 2,5 ure. Absolutna biološka uporabnost tablete po 500 mg ali 850 mg metforminijevega klorida je pri zdravih preizkušancih približno 50 do 60 %. Po peroralnem odmerku znaša neabsorbirani delež, ki se pojavi v blatu, od 20 do 30 %.

Po peroralni uporabi je absorpcija metforminijevega klorida saturabilna in nepopolna. Domnevajo, da je farmakokinetika absorpcije metforminijevega klorida nelinearna.

Pri uporabi priporočenih odmerkov po shemah odmerjanja doseže metforminijev klorid koncentracijo v stanju dinamičnega ravnovesja v plazmi v 24 do 48 urah in je na splošno manjša od 1 $\mu\text{g/ml}$. Največja koncentracija metforminijevega klorida v plazmi (C_{max}) v kontroliranih kliničnih preskušanjih tudi ob največjih odmerkih ni presegla 5 $\mu\text{g/ml}$.

Hrana zmanjša obseg absorpcije metforminijevega klorida in jo nekoliko upočasni. Po dajanju odmerka po 850 mg so izmerili za 40 % manjšo največjo koncentracijo v plazmi, za 25 % manjšo AUC (površino pod krivuljo) in za 35 minut podaljšan čas do največje koncentracije v plazmi. Klinični pomen teh zmanjšanj ni znan.

Porazdelitev

Vezava na beljakovine v plazmi je zanemarljiva. Metforminijev klorid se porazdeli v eritrocite. Največja koncentracija v krvi je manjša od največje koncentracije v plazmi in se pojavi ob približno istem času. Rdeče krvne celice najverjetneje predstavljajo sekundarni razdelek porazdelitve. Povprečni volumen porazdelitve (V_d) je med 63 in 276 l.

Biotransformacija

Metforminijev klorid se nespremenjen izloči s sečem. Pri ljudeh niso identificirali nobenih presnovkov.

Izločanje

Ledvični očistek metforminijevega klorida je > 400 ml/min, kar kaže, da se metforminijev klorid izloča z glomerulno filtracijo in tubulno sekrecijo. Po peroralnem odmerku je navidezni končni razpolovni čas izločanja približno 6,5 ure.

Če je delovanje ledvic okvarjeno, se ledvični očistek zmanjša sorazmerno z očistkom kreatinina. Razpolovni čas izločanja se tako podaljša, kar povzroči povečanje koncentracije metforminijevega klorida v plazmi.

Pediatrična populacija

Študija z enkratnim odmerkom: po dajanju enkratnih odmerkov metforminijevega klorida 500 mg je bil farmakokinetični profil pri pediatričnih bolnikih podoben tistemu pri zdravih odraslih.

Študija z večkratnimi odmerki: na voljo so podatki ene študije. Po ponovljenih odmerkih po 500 mg, ki so jih dajali dvakrat na dan 7 dni pediatričnim bolnikom, sta bili največja koncentracija v plazmi (C_{max}) in sistemska izpostavljenost (AUC_{0-t}) za približno 33 % oziroma 40 % manjši v primerjavi z vrednostmi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so prejeli ponovljene odmerke po 500 mg dvakrat na dan 14 dni. Ta izsledek je manjšega kliničnega pomena, ker odmerke titriramo individualno na podlagi urejenosti glikemije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Linagliptin in metformin

V študijah splošne toksičnosti, ki so jih do 13 tednov izvajali pri podganah, so dajali linagliptin in metformin sočasno. Edina opažena interakcija med linagliptinom in metforminom je bilo zmanjšanje prirasta telesne mase. Pri izpostavljenosti ravnem AUC, ki so bile do 2-krat oziroma do 23-krat večje kot pri človeku, niso zasledili seštevanja toksičnih učinkov, ki bi bili posledica dajanja kombinacije linagliptina in metformina.

Študija o učinkih na zarodek in plod pri brejih podganah ni kazala na teratogene učinke sočasnega dajanja linagliptina in metformina pri izpostavljenosti ravnem AUC, ki so bile do 4-krat oziroma do 30-krat večje kot pri človeku.

Linagliptin

Jetra, ledvice in prebavila so glavni ciljni organi za toksičnost pri miših in podganah pri ponavljajočem odmerjanju linagliptina preko 300-krat večjo izpostavljenostjo kot pri človeku.

Pri podganah so odkrili učinke na reproduktivne organe, ščitnico in limfne organe pri izpostavljenosti, ki je bila preko 1.500-krat večja od izpostavljenosti pri človeku. Pri psih so po dajanju srednje velikih odmerkov opazili izrazite psevdoalergijske reakcije s sekundarnimi učinki na srce in ožilje, ki so veljale za specifične pri psih. Pri opicah vrste *Cynomolgus* so se pri izpostavljenosti, ki je bila preko 450-krat večja kot pri človeku, pokazali kot tarčni organi za toksične učinke: jetra, ledvice, želodec, reproduktivni organi, timus, vranica in limfni vozli. Pri izpostavljenosti, ki je več kot 100-krat presežala določeno za človeka, je bil glavni izvid v teh opisih dražec učinek v želodcu.

Linagliptin in njegov glavni presnovek nista delovala genotoksično.

Dveletne študije o karcinogenosti peroralnih odmerkov pri podganah in miših niso izkazale karcinogenega delovanja pri podganah ali mišjih samcih. Pomembno večja pojavnost malignih limfomov, ki so jo odkrili samo pri mišjih samicah pri največjih odmerkih (preko 200-krat večje kot za človeka), pa ni pomembna za ljudi (pojasnilo: pojavnost ni bila povezana z zdravljenjem, temveč z močno spremenljivo osnovno pojavnostjo). Podatki študij kažejo, da ni tveganja za karcinogenost pri človeku.

Odmerek, pri katerem še ni opaziti toksičnega učinka (NOAEL) na plodnost, zgodnji razvoj zarodka in teratogenost pri podganah, več kot 900-krat presega mejo izpostavljenosti za človeka. Odmerek, pri katerem še ni opaziti toksičnega učinka (NOAEL) na samice, zarodke in plodove ter potomce pri podganah, je bil 49-krat večji od izpostavljenosti za človeka. Pri kuncih preko 1.000-krat večja izpostavljenost kot za človeka ni bila povezana s teratogenimi učinki. Odmerek, pri katerem še ni opaziti toksičnega delovanja (NOAEL), so pri kuncih na podlagi toksičnosti za zarodke in plodove določili pri izpostavljenosti, ki 78-krat presega izpostavljenost za človeka, pri samicah pa 2,1-krat. Zato ni verjetno, da bi linagliptin pri izpostavljenosti terapevtskim odmerkom vplival na reprodukcijo pri človeku.

Metformin

Podatki, ki niso pridobljeni v kliničnih raziskavah na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

arginin
kopovidon
magnezijev stearat
koruzni škrob
brezvodni, koloidni silicijev dioksid

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid (E171)
smukec
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

propilenglikol

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

Filmska obloga

hipromeloza

titanov dioksid (E171)

smukec

rdeči železov oksid (E172)

propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Pretisni omot

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenka

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Velikosti pakiranja po 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 in 120 x 1 filmsko obložena tableta in večkratna pakiranja po 120 (2 enoti po 60 x 1), 180 (2 enoti po 90 x 1), 180 (3 enote po 60 x 1) in 200 (2 enoti po 100 x 1) filmsko obloženih tablet v perforiranih enoodmernih pretisnih oмотih iz aluminijaste pokrivne folije in PVC/poliklortrifluoroetilen/PVC osnovne folije.
- Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) s plastično navojno zaporko, podlogo tesnila (laminat iz aluminjasto poliesterske folije) in sredstvom za sušenje s silicijevim dioksidom. Velikosti pakiranja po 14, 60 in 180 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete

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

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. julij 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 22. marec 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI****1. IME ZDRAVILA**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehinger Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VEČKRATNO PAKIRANJE– VMESNA ŠKATLA BREZ MODREGA OKENCA-
2,5 MG/850 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 x 1 filmsko obložena tableta. Del večkratnega pakiranja, ki ni za posamično prodajo.
90 x 1 filmsko obložena tableta. Del večkratnega pakiranja, ki ni za posamično prodajo.
100 x 1 filmsko obložena tableta. Del večkratnega pakiranja, ki ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNA NALEPKA NA VEČKRATNEM PAKIRANJU– OVITA V PROZORNO FOLIJO-VKLJUČUJE MODRO OKENCE- 2,5 MG/850 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Večkratno pakiranje z 2 enotama, ki vsebujeta po 60 x 1 filmsko obloženo tableto.
Večkratno pakiranje z 2 enotama, ki vsebujeta po 90 x 1 filmsko obloženo tableto.
Večkratno pakiranje z 2 enotama, ki vsebujeta po 100 x 1 filmsko obloženo tableto.
Večkratno pakiranje s 3 enotami, ki vsebujejo po 60 x 1 filmsko obloženo tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA S PRETISNIMI OMOTI****1. IME ZDRAVILA**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

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

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehinger Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Exp

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VEČKRATNO PAKIRANJE– VMESNA ŠKATLA BREZ MODREGA OKENCA-
2,5 MG/1.000 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****1. IME ZDRAVILA**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 x 1 filmsko obložena tableta. Del večkratnega pakiranja, ki ni za posamično prodajo.
90 x 1 filmsko obložena tableta. Del večkratnega pakiranja, ki ni za posamično prodajo.
100 x 1 filmsko obložena tableta. Del večkratnega pakiranja, ki ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNA NALEPKA NA VEČKRATNEM PAKIRANJU– OVITA V PROZORNO FOLIJO-VKLJUČUJE MODRO OKENCE- 2,5 MG/1000 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

1. IME ZDRAVILA

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

Večkratno pakiranje z 2 enotama, ki vsebujeta po 60 x 1 filmsko obloženo tableto.
Večkratno pakiranje z 2 enotama, ki vsebujeta po 90 x 1 filmsko obloženo tableto.
Večkratno pakiranje z 2 enotama, ki vsebujeta po 100 x 1 filmsko obloženo tableto.
Večkratno pakiranje s 3 enotami, ki vsebujejo po 60 x 1 filmsko obloženo tableto.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI IN STIČNI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA IN NALEPKA - HDPE PLASTENKA (17 IN 18 PRIMERNO SAMO ZA KARTONSKO ŠKATLO)

1. IME ZDRAVILA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/780/012 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/12/780/013 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/12/780/014 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA ZUNANJI IN STIČNI OVOJNINI

KARTONSKA ŠKATLA IN NALEPKA - HDPE PLASTENKA (17 IN 18 PRIMERNO SAMO ZA KARTONSKO ŠKATLO)

1. IME ZDRAVILA

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete
linagliptin/metforminijev klorid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 2,5 mg linagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

14 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/12/780/026 14 filmsko obloženih tablet
EU/1/12/780/027 60 filmsko obloženih tablet
EU/1/12/780/028 180 filmsko obloženih tablet

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete linagliptin/metforminijev klorid

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Jentadueto in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jentadueto
3. Kako jemati zdravilo Jentadueto
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Jentadueto
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Jentadueto in za kaj ga uporabljamo

Vaša tableta se imenuje zdravilo Jentadueto. Vsebuje dve različni zdravilni učinkovini, linagliptin in metformin.

- Linagliptin je zdravilna učinkovina iz skupine zaviralcev DPP-4 (zaviralci dipeptidil peptidaze-4).
- Metformin je zdravilna učinkovina iz skupine zdravil, poimenovane bigvanidi.

Kako deluje zdravilo Jentadueto

Dve zdravilni učinkovini urejata raven krvnega sladkorja pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Ob dieti in telesni aktivnosti to zdravilo izboljša raven in učinek insulina po jedi in zmanjša količino sladkorja, ki nastaja v telesu.

To zdravilo lahko uporabljate samostojno ali hkrati z nekaterimi drugimi zdravili za sladkorno bolezen, na primer s sulfonilsečninami, empagliflozinom ali insulinom.

Kaj je sladkorna bolezen tipa 2

Sladkorna bolezen tipa 2 je bolezensko stanje, pri katerem telo ne izdeluje dovolj insulina, tisti, kolikor ga telo izdeluje, pa ne deluje tako, kot bi moral. Poleg tega lahko telo izdeluje preveč sladkorja. Če se to zgodi, se sladkor (glukoza) kopiči v krvi. Posledica so lahko resne zdravstvene težave, kot so srčna bolezen, ledvična bolezen, slepota in amputacija.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Jentadueto

Ne jemljite zdravila Jentadueto

- če ste alergični na linagliptin ali metformin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),

- če imate hudo oslABLJENO delovanje ledvic,
- če imate nenadzorovano sladkorno bolezen, na primer s hudo hiperglikemijo (visoko ravnijo sladkorja v krvi), siljenjem na bruhanje, bruhanjem, drisko, hitro izgubo telesne mase, laktacidozo (glejte spodaj "Tveganje za laktacidozo") ali ketoacidozo. Ketoacidoza je stanje, pri katerem se snovi, imenovane 'ketonska telesa', kopičijo v krvi, kar lahko povzroči diabetično predkomo. Simptomi vključujejo bolečine v trebuhu, hitro in globoko dihanje, zaspanost ali zadah z nenavadnim sadnim vonjem;
- če ste kadar koli v preteklosti imeli diabetično predkomo,
- če imate hudo okužbo, kot je okužba, ki prizadene pljuča, bronhije ali ledvice. Hude okužbe lahko privedejo do težav z ledvicami, kar lahko predstavlja tveganje za nastanek laktacidoze (glejte 'Opozorila in previdnostni ukrepi');
- če ste izgubili veliko vode (dehidracija), npr. zaradi dolgotrajne ali hude driske ali večkratnega zaporednega bruhanja. Dehidracija lahko privede do težav z ledvicami, kar lahko predstavlja tveganje za nastanek laktacidoze (glejte 'Opozorila in previdnostni ukrepi') če se zdravite zaradi akutnega srčnega popuščanja ali ste pred kratkim imeli srčni infarkt, imate hude težave s krvnim obtokom (kot na primer šok) ali težave z dihanjem. To lahko privede do zmanjšane oskrbe tkiv s kisikom, kar lahko predstavlja tveganje za nastanek laktacidoze (glejte poglavje 'Opozorila in previdnostni ukrepi');
- če imate težave z jetri,
- če pijete prevelike količine alkohola, vsak dan ali občasno (glejte poglavje 'Zdravilo Jardiance skupaj z alkoholom').

Če imate karkoli od naštetega, ne vzemite zdravila Jentadueto. Če ste v dvomih, se pogovorite s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden boste vzeli to zdravilo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Jentadueto se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro:

- če imate sladkorno bolezen tipa 1 (vaše telo ne izdeluje insulina); zdravila Jentadueto ni dovoljeno uporabljati za zdravljenje tega stanja;
- če jemljete insulin ali antidiabetik sulfonilsečnino, vam bo zdravnik morda zmanjšal vaš odmerek insulina ali sulfonilsečnine, če boste katerega od njiju jemali hkrati z zdravilom Jentadueto, da bi tako preprečil pojav nizke ravni krvnega sladkorja (hipoglikemije);
- če imate ali ste imeli bolezen trebušne slinavke.

Če imate simptome akutnega pankreatitisa, kot je persistentna, huda bolečina v trebuhu, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Če se pojavi mehurjavost kože, je to morda lahko znak obolenja, imenovanega bulozni pemfigoid. Vaš zdravnik vam bo morda naročil, da zdravilo Jentadueto prenehate jemati.

Če ste v dvomih o tem, ali kaj od naštetega velja za vas, se pogovorite s svojim zdravnikom, farmacevtom ali z medicinsko sestro, preden boste vzeli zdravilo Jentadueto.

Diabetične težave s kožo so pogost zaplet sladkorne bolezni. Upoštevajte priporočila svojega zdravnika ali medicinske sestre o negi kože in stopal.

Tveganje za laktacidozo

Zaradi metformina lahko zdravilo Jentadueto povzroči zelo redek, a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza, zlasti če ledvice ne delujejo pravilno.

Tveganje za razvoj laktacidoze je večje tudi ob sočasni nenadzorovani sladkorni bolezni, resnih okužbah, dolgotrajnem postenju ali čezmernem uživanju alkohola, dehidraciji (glejte dodatne informacije spodaj), težavah z jetri ali katerih koli bolezenskih stanjih, pri katerih je oskrba dela telesa s kisikom zmanjšana (na primer akutna huda bolezen srca).

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, se za več navodil posvetujte z zdravnikom.

Za kratek čas prenehajte jemati zdravilo Jentadueto, če imate stanje, ki je lahko povezano z dehidracijo (znatna izguba telesnih tekočin), kot je hudo bruhanje, driska, zvišana telesna temperatura, izpostavljenost vročini ali če pijete manj tekočine, kot običajno. Za več navodil se posvetujte z zdravnikom.

Takoj prenehajte jemati zdravilo Jentadueto in se obrnite na zdravnika ali najbližjo bolnišnico, če se pojavijo nekateri od simptomov laktacidoze, saj lahko to stanje vodi v komo.

Simptomi laktacidoze vključujejo:

- bruhanje,
- bolečino v trebuhu (abdominalna bolečina),
- mišične krče,
- splošno slabo počutje s hudo utrujenostjo,
- težave z dihanjem,
- znižano telesno temperaturo in počasen srčni utrip.

Laktacidoza je urgentno zdravstveno stanje, ki ga je treba zdraviti v bolnišnici.

Če morate na večji kirurški poseg, morate v času posega in še nekaj časa po tem prenehati z jemanjem zdravila Jentadueto. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Jentadueto prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Med zdravljenjem z zdravilom Jentadueto bo zdravnik vsaj enkrat letno preveril delovanje ledvic. Če ste starejša oseba in/ali se vam delovanje ledvic slabša, pa še pogosteje.

Otroci in mladostniki

To zdravilo ni priporočeno za zdravljenje otrok in mladostnikov, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Jentadueto

Če vam bodo v krvni obtok injicirali kontrastno sredstvo, ki vsebuje jod, na primer zaradi rentgenskega ali drugega slikanja, morate pred časom injiciranja ali v tem času prenehati z jemanjem zdravila Jentadueto. Zdravnik se bo odločil, kdaj morate z jemanjem zdravila Jentadueto prenehati in kdaj lahko nadaljujete.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Morda boste morali pogosteje opravljati preiskave glukoze v krvi in delovanja ledvic, zdravnik pa bo morda moral prilagoditi odmerek zdravila Jentadueto. Posebno pomembno je omeniti naslednje:

- zdravila, ki povečajo nastajanje urina (diuretiki),
- zdravila za zdravljenje bolečine in vnetja (nesteroidna protivnetna zdravila in zaviralci COX-2, kot sta ibuprofen in celekoksib),
- nekatera zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka (zaviralci ACE in antagonisti receptorjev angiotenzina II),
- zdravila, ki lahko spremenijo količino metformina v krvi (kot so verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimetoprim, vandetanib, izavukonazol, krizotinib, olaparib), zlasti če imate zmanjšano delovanje ledvic;
- karbamazepin, fenobarbital ali fenitoin, ki so zdravila za preprečevanje napadov krčev (epilepsije) ali kronične bolečine;
- rifampicin, ki je antibiotik za zdravljenje okužb, na primer tuberkuloze;
- zdravila za zdravljenje bolezni vnetji, na primer astme ali artritisa (kortikosteroidi);
- bronhodilatatorje (beta simpatomimetiki) za zdravljenje bronhialne astme;
- zdravila, ki vsebujejo alkohol.

Zdravilo Jentadueto skupaj z alkoholom

Med jemanjem zdravila Jentadueto ne uživajte čezmernih količin alkohola, saj lahko to poveča tveganje za laktacidozo (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi").

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste noseči, zdravila Jentadueto ne smete uporabljati. Ni znano, ali lahko to zdravilo nerojenemu otroku škoduje.

Majhna količina metformina se izloča v materino mleko. Za linagliptin ni znano, ali se izloča v materino mleko. Če bi radi med jemanjem tega zdravila dojili, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Jentadueto nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Toda jemanje zdravila Jentadueto v kombinaciji z zdravili, ki jih imenujemo sulfonilsečnine ali z insulinom, lahko povzroči premočno znižanje ravni krvnega sladkorja (hipoglikemijo), ki lahko zmanjša vašo sposobnost za vožnjo in uporabo strojev ali delo brez varne opore na tleh.

3. Kako jemati zdravilo Jentadueto

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila vzeti

Količina zdravila Jentadueto, ki jo boste jemali, bo lahko različna, kar je odvisno od vašega stanja in odmerkov metformina in/ali posameznih tablet linagliptina in metformina, ki jih trenutno jemljete. Zdravnik vam bo natančno povedal, kolikšen odmerek zdravila morate jemati.

Kako jemati zdravilo

- zaužijte eno tableto dvakrat na dan v odmerku, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik;
- ob jedi, kar zmanjša možnost pojava želodčnih težav.

Največjega priporočenega dnevnega odmerka, ki je 5 mg linagliptina in 2000 mg metforminijevega klorida, ne smete prekoračiti.

Zdravilo Jentadueto jemljite tako dolgo, kot vam bo vaš zdravnik predpisal, da boste dodatno uravnavali svoj krvni sladkor. Zdravnik vam lahko to zdravilo predpiše hkrati z drugim antidiabetikom ali insulinom. Vsa zdravila jemljite tako, kot vam bo naročil vaš zdravnik, da bo njihov učinek na vaše zdravje najboljši.

Med zdravljenjem z zdravilom Jentadueto morate nadaljevati z dieto in paziti, da boste vnos ogljikovih hidratov enakomerno porazdelili čez ves dan. Če imate preveliko telesno maso, po navodilih nadaljujte z dieto z zmanjšano energijsko vrednostjo. Ni verjetno, da bi to zdravilo samo znižalo raven krvnega sladkorja na prenizko vrednost (hipoglikemija). Pri uporabi zdravila Jentadueto hkrati s sulfonilsečnino ali insulinom pa se lahko raven krvnega sladkorja zniža na premajhno vrednost, zato lahko vaš zdravnik zmanjša odmerek sulfonilsečnine ali insulina.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jentadueto, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Jentadueto, kot bi smeli, lahko pride do laktacidoze. Simptomi laktacidoze so nespecifični, na primer močna slabost ali siljenje na bruhanje, bruhanje, trebušne bolečine z mišičnimi krči, splošno slabo počutje z izrazito utrujenostjo in oteženo dihanje. Dodatna simptoma sta znižana telesna temperatura in zmanjšan srčni utrip. **Če se pri vas pojavijo ti simptomi, boste morda potrebovali takojšnje bolnišnično zdravljenje, saj lahko laktacidoza vodi v komo. Takoj prenehajte jemati to zdravilo in se nemudoma posvetujte z zdravnikom ali takoj pojdite v najbližjo bolnišnico (glejte poglavje 2). Pakiranje zdravila vzemite s seboj.**

Če ste pozabili vzeti zdravilo Jentadueto

Če ste pozabili vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Vendar, če je že skoraj čas za naslednji odmerek, pozabljenega izpustite. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Nikoli ne vzemite dveh odmerkov hkrati (zjutraj ali zvečer).

Če ste prenehali jemati zdravilo Jentadueto

Zdravilo Jentadueto jemljite, dokler vam vaš zdravnik ne naroči, da ga prenehate jemati. Tako bo vaš krvni sladkor urejen.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pri pojavu nekaterih simptomov je potrebna takojšnja zdravniška oskrba

Zdravilo Jentadueto morate takoj prenehati jemati in obiskati zdravnika, če se pojavijo znaki nizkega krvnega sladkorja (hipoglikemije): tresenje, znojenje, anksioznost, meglen vid, mravljinca v ustnicah, bledica, sprememba razpoloženja ali zmedenost. Hipoglikemija (pogostnost: zelo pogosto (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)) je znan neželeni učinek kombinacije zdravila Jentadueto in sulfonilsečnine ter kombinacije zdravila Jentadueto in insulina.

Zdravilo Jentadueto lahko povzroči zelo redek (pojavi se lahko pri do 1 od 10.000 bolnikov), a zelo resen neželeni učinek, imenovan laktacidoza (glejte poglavje "Opozorila in previdnostni ukrepi"). V tem primeru morate **prenehati jemati zdravilo Jentadueto in se takoj obrniti na zdravnika ali najbližjo bolnišnico**, saj lahko laktacidoza vodi v komo.

Nekateri bolniki so imeli vnetje trebušne slinavke (pankreatitis; pogostnost redka, pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).

Takoj **PRENEHAJTE** jemati zdravilo Jentadueto in se posvetujte z zdravnikom, če opazite katerega od naslednjih resnih neželenih učinkov:

- huda in persistentna trebušna bolečina (v predelu želodca), ki se lahko širi v hrbet; tudi slabost in bruhanje, ker so vsi lahko tudi znaki vnetja trebušne slinavke (pankreatitisa).

Drugi neželeni učinki zdravila Jentadueto vključujejo:

Nekateri bolniki so imeli alergijske reakcije (pogostnost redka), ki so lahko resne, vključno s piskanjem v pljučih in zasoplostjo (bronhialna hiperreaktivnost; pogostnost občasna (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)). Pri nekaterih bolnikih so se pojavili izpuščaji (pogostnost občasna), koprivnica (urtikarija; pogostnost redka) in otekanje obraza, ustnic, jezika in grla, kar lahko otežuje dihanje ali požiranje (angioedem; pogostnost redka). Če se pojavijo, katerikoli od zgoraj omenjenih znakov bolezni, zdravilo Jentadueto prenehajte jemati in takoj pokličite svojega zdravnika. Zdravnik vam bo predpisal zdravilo za alergijsko reakcijo in izbral drugo zdravilo za sladkorno bolezen.

Pri nekaterih bolnikih so se med jemanjem zdravila Jentadueto pojavili naslednji neželeni učinki:

- Pogosti (pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov): driska, zvišana raven encima v krvi (zvišanje lipaze), občutek slabosti (navzea).
- Občasni: vnetje nosu ali grla (nazofaringitis), kašelj, izguba teka (zmanjšan apetit) ali slabost (bruhanje), zvišanje ravni encimov v krvi (zvišanje ravni amilaze), srbenje (pruritus).
- Redki: mehurjavost kože (bulozni pemfigoid).

Pri nekaterih bolnikih so se med jemanjem zdravila Jentadueto z insulinom pojavili naslednji neželeni učinki:

- Občasni: motnje jetrnega delovanja, zaprtje

Neželeni učinki med samostojno uporabo metformina, ki niso opisani pri zdravilu Jentadueto:

- Zelo pogosto: trebušna bolečina;
- Pogosto (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): kovinski okus (motnja okušanja);
- Zelo redko (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov): znižana raven vitamina B12, hepatitis (jetrno obolenje), kožne reakcije, kot sta pordelost kože (eritem).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Jentadueto

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu, plastenki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenka: Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite poškodovano ovojnino ali znake odpiranja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Jentadueto

- Učinkovini sta linagliptin in metforminijev klorid.
- Ena filmsko obložena tableta Jentadueto 2,5 mg/850 mg vsebuje 2,5 mg linagliptina in 850 mg metforminijevega klorida.
- Ena filmsko obložena tableta Jentadueto 2,5 mg/1000 mg vsebuje 2,5 mg linagliptina in 1000 mg metforminijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so:
 - Jedro tablete: arginin, kopovidon, magnezijev stearat, koruzni škrob, brezvodni koloidni silicijev dioksid.

- Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), smukey, propilenglikol.
Zdravilo Jentadueto 2,5 mg/850 mg filmsko obložene tablete vsebuje tudi rdeči (E172) in rumeni železov oksid (E172).
Zdravilo Jentadueto 2,5 mg/1000 mg filmsko obložene tablete vsebuje tudi rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Jentadueto in vsebina pakiranja

Zdravilo Jentadueto 2,5 mg/850 mg so ovalne, obojestransko izbočene, svetlo oranžne, filmsko obložene tablete (tablete). Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "D2/850", na drugi pa logotip Boehringer Ingelheim.

Zdravilo Jentadueto 2,5 mg/1000 mg so ovalne, obojestransko izbočene, rožnate, filmsko obložene tablete (tablete). Na eni strani imajo vtisnjeno oznako "D2/1000", na drugi pa logotip Boehringer Ingelheim.

Zdravilo Jentadueto je na voljo v perforiranih, enoodmernih pretisnih omotih po 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 in 120 x 1 filmsko obložena tableta in večkratnih pakiranjih po 120 x 1 (2 enoti po 60 x 1), 180 x 1 (2 enoti po 90 x 1), 180 x 1 (3 enote po 60 x 1) in 200 x 1 (2 enoti po 100 x 1) filmsko obložena tableta.

Zdravilo Jentadueto je na voljo tudi v plastenkah s plastično navojno zaporko in sredstvom za sušenje s silicijevim dioksidom. Plastenke vsebujejo 14, 60 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Na trgu v vaši državi morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.