

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 850 mg di metformina cloridrato.

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, ovale, biconvessa, di colore arancione chiaro, di dimensioni pari a 19,2 mm × 9,4 mm, con "D2/850" impresso su un lato e il logo dell'azienda impresso sull'altro.

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, ovale, biconvessa, di colore rosa chiaro, di dimensioni pari a 21,1 mm × 9,7 mm, con "D2/1 000" impresso su un lato e il logo dell'azienda impresso sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Jentaduetto in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico è indicato negli adulti con diabete mellito di tipo 2 per migliorare il controllo della glicemia:

- nei pazienti non adeguatamente controllati dalla dose massima tollerata di metformina in monoterapia
- in associazione con altri medicinali per il trattamento del diabete, compresa l'insulina, nei pazienti non adeguatamente controllati con metformina e questi medicinali
- in pazienti già trattati con l'associazione di linagliptin e metformina in compresse separate. (vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1 per i dati disponibili sulle diverse combinazioni).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti con funzionalità renale normale ($GFR \geq 90$ mL/min)

La dose della terapia ipoglicemizzante con Jentaduetto deve essere stabilita su base individuale considerando l'attuale regime terapeutico del paziente, l'efficacia e la tollerabilità e non deve eccedere la dose massima giornaliera raccomandata di 5 mg di linagliptin più 2 000 mg di metformina cloridrato.

Pazienti non adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di metformina in monoterapia

Per i pazienti non adeguatamente controllati con la sola metformina, la dose iniziale usuale di Jentaduetto deve corrispondere a 2,5 mg di linagliptin due volte al giorno (dose totale giornaliera di 5 mg) in aggiunta alla dose di metformina che il paziente sta già assumendo.

Pazienti che passano dalla co-somministrazione di linagliptin e metformina

Per i pazienti che passano dalla co-somministrazione di linagliptin e metformina, il trattamento con Jentadueto deve essere iniziato alla dose di linagliptin e metformina che il paziente sta già assumendo.

Pazienti non adeguatamente controllati con la duplice terapia di associazione con la dose massima tollerata di metformina e una sulfanilurea

La dose di Jentadueto deve corrispondere a 2,5 mg di linagliptin due volte al giorno (dose totale giornaliera di 5 mg) e a una dose di metformina simile alla dose che il paziente sta già assumendo. Quando linagliptin più metformina cloridrato viene usato in associazione con una sulfanilurea, può essere richiesta una dose inferiore di sulfanilurea per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti non adeguatamente controllati con la duplice terapia di associazione con insulina e la dose massima tollerata di metformina

La dose di Jentadueto deve corrispondere a 2,5 mg di linagliptin due volte al giorno (dose totale giornaliera di 5 mg) e a una dose di metformina simile alla dose che il paziente sta già assumendo. Quando linagliptin più metformina cloridrato viene usato in associazione con insulina, può essere richiesta una dose inferiore di insulina per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Per coprire le differenti dosi di metformina, Jentadueto è disponibile nei dosaggi da 2,5 mg di linagliptin più 850 mg di metformina cloridrato e 2,5 mg di linagliptin più 1 000 mg di metformina cloridrato.

Popolazioni speciali

Anziani

Jentadueto deve essere usato con cautela con l'avanzare dell'età poiché metformina è escreta dal rene. È necessario il monitoraggio della funzionalità renale come supporto alla prevenzione dell'acidosi lattica associata a metformina, particolarmente negli anziani (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Compromissione renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con medicinali contenenti metformina e, successivamente, almeno una volta all'anno. Nei pazienti con aumentato rischio di ulteriore progressione della compromissione renale e negli anziani, la funzionalità renale deve essere valutata con maggior frequenza, per es. ogni 3-6 mesi.

I fattori che possono aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4) devono essere riesaminati prima di prendere in considerazione l'inizio del trattamento con metformina in pazienti con GFR < 60 mL/min.

Qualora non fosse disponibile un dosaggio adeguato di Jentadueto, al posto dell'associazione a dose fissa devono essere utilizzati i singoli monocomponenti.

Tabella 1: Posologia per i pazienti con compromissione renale

GFR mL/min	Metformina	Linagliptin
60-89	La dose massima giornaliera è 3 000 mg. Una riduzione della dose può essere presa in considerazione a fronte del deterioramento della funzionalità renale.	Nessun aggiustamento della dose
45-59	La dose massima giornaliera è 2 000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Nessun aggiustamento della dose
30-44	La dose massima giornaliera è 1 000 mg. La dose iniziale non deve superare metà della dose massima.	Nessun aggiustamento della dose
< 30	Metformina è controindicata.	Nessun aggiustamento della dose

Compromissione epatica

Jentaduetto non è raccomandato in pazienti con compromissione epatica a causa della presenza del principio attivo metformina (vedere paragrafi 4.3 e 5.2). Non vi è esperienza clinica con Jentaduetto in pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Uno studio clinico non ha stabilito l'efficacia nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 e 17 anni (vedere paragrafo 4.8, 5.1 e 5.2). Pertanto, il trattamento con linagliptin non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti. Linagliptin non è stato studiato in pazienti pediatrici di età inferiore a 10 anni.

Modo di somministrazione

Jentaduetto deve essere assunto due volte al giorno durante i pasti per ridurre le reazioni avverse gastrointestinali associate a metformina.

Tutti i pazienti devono proseguire la dieta con un'adeguata distribuzione dell'assunzione di carboidrati durante il giorno. I pazienti in sovrappeso devono proseguire il regime alimentare a ridotto apporto calorico.

Se si dimentica una dose, questa deve essere assunta appena il paziente se ne ricorda. Tuttavia, non si deve assumere una dose doppia nello stesso momento. In tale caso, la dose dimenticata deve essere saltata.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Qualsiasi tipo di acidosi metabolica acuta (come acidosi lattica, chetoacidosi diabetica).
- Precoma diabetico.
- Insufficienza renale severa (GFR < 30 mL/min).
- Condizioni acute con potenziale alterazione della funzionalità renale come: disidratazione, infezione severa, shock.
- Malattia che può causare ipossia tissutale (in particolare malattia acuta o peggioramento di malattia cronica) come: insufficienza cardiaca scompensata, insufficienza respiratoria, infarto miocardico recente, shock.
- Compromissione epatica, intossicazione acuta da alcol, alcolismo (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Jentaducto non deve essere usato in pazienti con diabete di tipo 1.

Ipoglicemia

Quando linagliptin è stato aggiunto ad una sulfanilurea con metformina come terapia di base, l'incidenza di ipoglicemia era aumentata rispetto a quella del placebo.

Le sulfaniluree e l'insulina sono note per causare ipoglicemia. Pertanto si consiglia cautela quando Jentaducto è usato in associazione con una sulfanilurea e/o insulina. Può essere considerata una riduzione della dose di sulfanilurea o insulina (vedere paragrafo 4.2).

L'ipoglicemia non è identificata come reazione avversa per linagliptin, metformina o linagliptin più metformina. Negli studi clinici, le frequenze degli episodi di ipoglicemia sono state comparabilmente basse nei pazienti in terapia con linagliptin in associazione con metformina e nei pazienti in monoterapia con metformina.

Acidosi lattica

L'acidosi lattica, una complicanza metabolica molto rara ma grave, insorge il più delle volte a causa di un deterioramento acuto della funzionalità renale o di malattia cardiorespiratoria o sepsi. Il deterioramento acuto della funzionalità renale determina un accumulo di metformina, che aumenta il rischio di acidosi lattica.

In caso di disidratazione (diarrea o vomito severi, febbre o ridotta assunzione di liquidi), la somministrazione di metformina deve essere interrotta temporaneamente e si raccomanda di consultare un operatore sanitario.

Deve essere prestata cautela nell'iniziare il trattamento con medicinali che possano compromettere in modo acuto la funzionalità renale (come antipertensivi, diuretici e FANS) in pazienti trattati con metformina. Altri fattori di rischio di acidosi lattica sono l'eccessivo consumo di alcol, la compromissione epatica, il diabete non adeguatamente controllato, la chetosi, il digiuno prolungato e qualsiasi altra condizione associata ad ipossia, nonché l'uso in concomitanza di medicinali che possono causare acidosi lattica (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

I pazienti e/o le persone che li assistono devono essere informati in merito al rischio di acidosi lattica. L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidotica, dolore addominale, crampi muscolari, astenia e ipotermia seguiti da coma. In presenza di sintomi sospetti, il paziente deve interrompere l'assunzione di metformina e richiedere immediatamente assistenza medica. I risultati di laboratorio di valore diagnostico sono pH ematico ridotto ($< 7,35$), aumentati livelli di lattato plasmatico (> 5 mmol/L) e aumentato gap anionico e rapporto lattato/piruvato.

Somministrazione di agenti di contrasto iodati

La somministrazione intravascolare di agenti di contrasto iodati può portare a nefropatia indotta da mezzo di contrasto. Questo causa l'accumulo di metformina e aumenta il rischio di acidosi lattica. La somministrazione di metformina deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzionalità renale sia stata rivalutata e sia risultata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.5.

Funzionalità renale

La GFR deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e, successivamente, a intervalli regolari, vedere paragrafo 4.2. Metformina è controindicata in pazienti con $GFR < 30$ mL/min e deve essere interrotta temporaneamente in presenza di condizioni patologiche che alterano la funzionalità renale, vedere paragrafo 4.3.

Funzionalità cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca sono esposti a un rischio maggiore di ipossia e compromissione renale. Jentaduetto può essere usato nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile insieme a un monitoraggio regolare della funzionalità cardiaca e renale. Jentaduetto è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca acuta e instabile (vedere paragrafo 4.3).

Interventi chirurgici

Metformina deve essere interrotta al momento di un intervento chirurgico in anestesia generale, spinale o epidurale. La terapia può essere ripresa non prima di 48 ore dopo l'intervento chirurgico o il riavvio della nutrizione orale, sempre che la funzionalità renale sia stata rivalutata e sia risultata stabile.

Anziani

Deve essere prestata cautela nel trattare pazienti di età pari o superiore a 80 anni (vedere paragrafo 4.2).

Modifiche delle condizioni cliniche dei pazienti con diabete di tipo 2 precedentemente controllato

Poiché Jentaduetto contiene metformina, un paziente con diabete di tipo 2 precedentemente ben controllato con Jentaduetto che manifesti anomalie di laboratorio o malattie cliniche (specialmente condizioni vaghe e scarsamente definite) deve essere prontamente valutato per la presenza di chetoacidosi o acidosi lattica. La valutazione deve includere elettroliti sierici e chetoni, glicemia e, se indicato, pH ematico e livelli di lattato, piruvato e metformina. Se si verifica acidosi, qualunque sia la forma, Jentaduetto deve essere interrotto immediatamente e devono essere intraprese appropriate misure correttive.

Pancreatite acuta

L'uso degli inibitori della DPP-4 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati osservati casi di pancreatite acuta in pazienti che assumevano linagliptin. In uno studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale (CARMELINA) con periodo di osservazione mediano di 2,2 anni, è stata segnalata pancreatite acuta accertata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo. I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se si sospetta una pancreatite, il trattamento con Jentaduetto deve essere interrotto; se viene confermata la pancreatite acuta, il trattamento con Jentaduetto non deve essere ripreso. Si deve prestare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

Pemfigoide bolloso

Sono stati osservati casi di pemfigoide bolloso in pazienti che assumevano linagliptin. Nello studio CARMELINA, è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti in trattamento con linagliptin e in nessun paziente in trattamento con placebo. Se si sospetta l'insorgenza di pemfigoide bolloso, il trattamento con Jentaduetto deve essere interrotto.

Vitamina B12

Metformina può ridurre i livelli di vitamina B12. Il rischio di bassi livelli di vitamina B12 aumenta con l'aumentare della dose di metformina, della durata del trattamento e/o in pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B12. In caso di sospetto di carenza di vitamina B12 (per esempio in presenza di anemia o neuropatia), i livelli sierici di vitamina B12 devono essere monitorati. Nei pazienti con fattori di rischio noti per causare carenza di vitamina B12 può essere necessario un monitoraggio periodico dei livelli della stessa. La terapia con metformina deve essere proseguita finché tollerata e non controindicata e deve essere fornito un trattamento correttivo adeguato alla carenza di vitamina B12, secondo le linee guida cliniche correnti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Tuttavia, tali studi sono stati condotti con i singoli principi attivi, cioè linagliptin e metformina. La co-somministrazione di dosi multiple di linagliptin e metformina non ha significativamente alterato la farmacocinetica di linagliptin e metformina nei volontari sani e nei pazienti.

Linagliptin

Valutazione delle interazioni in vitro

Linagliptin è un competitore debole e un inibitore (sulla base del meccanismo) da debole a moderato, dell'isoenzima CYP3A4, ma non inibisce altri isoenzimi CYP. Non è un induttore degli isoenzimi CYP.

Linagliptin è un substrato della glicoproteina P e inibisce il trasporto della digossina mediato dalla glicoproteina P con bassa potenza. Sulla base di questi risultati e degli studi di interazione *in vivo*, è considerato improbabile che linagliptin causi interazioni con altri substrati della P-gp.

Valutazione delle interazioni in vivo

Effetti di altri medicinali su linagliptin

I dati clinici sotto descritti suggeriscono che il rischio di interazioni clinicamente significative derivante dalla co-somministrazione di medicinali è basso.

Metformina:

La co-omministrazione di 850 mg di metformina cloridrato in dosi multiple tre volte al giorno con 10 mg di linagliptin una volta al giorno non ha alterato in modo clinicamente significativo la farmacocinetica di linagliptin nei soggetti sani.

Sulfaniluree:

La farmacocinetica allo stato stazionario di 5 mg di linagliptin non è stata modificata dalla somministrazione concomitante di una dose singola di 1,75 mg di glibenclamide (gliburide).

Ritonavir:

La co-omministrazione di una dose orale singola di 5 mg di linagliptin e di dosi orali multiple di 200 mg di ritonavir, un potente inibitore della glicoproteina P e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC e la C_{max} di linagliptin rispettivamente di circa due e tre volte. Le concentrazioni del medicinale non legato, che solitamente sono inferiori all'1% alla dose terapeutica di linagliptin, erano aumentate di 4-5 volte dopo la co-somministrazione con ritonavir. Le simulazioni delle concentrazioni plasmatiche di linagliptin allo stato stazionario con e senza ritonavir hanno indicato che l'aumento dell'esposizione non è associato a un aumento dell'accumulo. Queste modifiche della farmacocinetica di linagliptin non sono considerate clinicamente rilevanti. Pertanto non sono attese interazioni clinicamente rilevanti con altri inibitori della glicoproteina P e del CYP3A4.

Rifampicina:

La co-somministrazione multipla di 5 mg di linagliptin con rifampicina, un potente induttore della glicoproteina P e del CYP3A4, è risultata in una diminuzione rispettivamente del 39,6% e del 43,8% dell'AUC e della C_{max} di linagliptin allo stato stazionario e in una diminuzione di circa il 30% dell'inibizione di DPP-4 a valle. Pertanto la piena efficacia di linagliptin in associazione con potenti induttori della P-gp potrebbe non essere raggiunta, in particolare se questi vengono somministrati a lungo termine. La co-somministrazione con altri potenti induttori della glicoproteina P e del CYP3A4, quali carbamazepina, fenobarbital e fenitoina, non è stata studiata.

Effetti di linagliptin su altri medicinali

Come descritto di seguito, negli studi clinici linagliptin non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di metformina, gliburide, simvastatina, warfarin, digossina o contraccettivi orali, fornendo evidenza *in vivo* di una bassa propensione a causare interazioni con substrati di CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteina P e trasportatore di cationi organici (OCT).

Metformina:

La co-somministrazione di dosi giornaliere multiple di 10 mg di linagliptin con 850 mg di metformina cloridrato, un substrato di OCT, non ha avuto un effetto rilevante sulla farmacocinetica di metformina in volontari sani. Pertanto, linagliptin non è un inibitore del trasporto mediato da OCT.

Sulfaniluree:

La co-somministrazione di dosi orali multiple di 5 mg di linagliptin e di una dose orale singola di 1,75 mg di glibenclamide (gliburide) è risultata in una diminuzione del 14%, clinicamente non rilevante, sia dell'AUC sia della C_{max} di glibenclamide. Dal momento che glibenclamide è metabolizzata principalmente dal CYP2C9, questi dati supportano anche la conclusione che linagliptin non è un inibitore del CYP2C9. Non sono attese interazioni clinicamente significative con altre sulfaniluree (per esempio glipizide, tolbutamide e glimepiride), le quali, come glibenclamide, sono eliminate principalmente dal CYP2C9.

Digossina:

La co-somministrazione di dosi giornaliere multiple di 5 mg di linagliptin con dosi multiple di 0,25 mg di digossina non ha avuto effetto sulla farmacocinetica di digossina in volontari sani. Pertanto linagliptin non è un inibitore del trasporto mediato dalla glicoproteina P *in vivo*.

Warfarin:

Dosi giornaliere multiple di 5 mg di linagliptin non hanno alterato la farmacocinetica dei due enantiomeri S(-) o R(+) di warfarin, un substrato del CYP2C9, somministrato in dose singola.

Simvastatina:

Dosi giornaliere multiple di linagliptin in soggetti sani hanno avuto un effetto minimo sulla farmacocinetica allo stato stazionario di simvastatina, un substrato sensibile del CYP3A4. A seguito della somministrazione giornaliera di una dose superiore a quella terapeutica di 10 mg di linagliptin in associazione con 40 mg di simvastatina per 6 giorni, l'AUC plasmatica di simvastatina è risultata aumentata del 34% e la C_{max} plasmatica del 10%.

Contraccettivi orali:

La co-somministrazione con 5 mg di linagliptin non ha alterato la farmacocinetica allo stato stazionario di levonorgestrel o di etinilestradiolo.

Metformina

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso

I glucocorticoidi (somministrati per via sistemica e locale), i beta-2-agonisti e i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e il monitoraggio del glucosio ematico deve essere effettuato con maggiore frequenza, particolarmente all'inizio del trattamento con tali medicinali. Se necessario, la dose del medicinale ipoglicemizzante deve essere aggiustata durante la terapia con l'altro medicinale e al momento della sua interruzione.

Alcuni medicinali possono influire negativamente sulla funzionalità renale, aumentando quindi il rischio di acidosi lattica, per es. i FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX) II, gli ACE inibitori, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II e i diuretici, in particolare i diuretici dell'ansa. Quando questi medicinali vengono iniziati o utilizzati in associazione con metformina, si rende necessario un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Trasportatori di cationi organici (OCT)

Metformina è un substrato dei trasportatori OCT1 e OCT2. La co-somministrazione di metformina con

- Inibitori di OCT1 (come verapamil) può ridurre l'efficacia di metformina.
- Induttori di OCT1 (come rifampicina) può aumentare l'assorbimento gastrointestinale e l'efficacia di metformina.
- Inibitori di OCT2 (come cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo) può ridurre l'eliminazione renale di metformina, portando così a un aumento della concentrazione plasmatica di metformina.
- Inibitori sia di OCT1 sia di OCT2 (come crizotinib, olaparib) può alterare l'efficacia e l'eliminazione renale di metformina.

Si consiglia pertanto cautela, specialmente nei pazienti con compromissione renale, quando questi medicinali vengono co-somministrati con metformina, perché la concentrazione plasmatica di metformina potrebbe aumentare. Se necessario, può essere considerato un aggiustamento della dose di metformina in quanto gli inibitori/induttori di OCT possono alterarne l'efficacia.

Uso concomitante non raccomandato

Alcol

L'intossicazione acuta da alcol è associata a un aumentato rischio di acidosi lattica, in particolare nei casi di digiuno, malnutrizione o compromissione epatica.

Agenti di contrasto iodati

La somministrazione di Jentaduetto deve essere interrotta prima o nel momento in cui viene effettuata l'indagine di imaging e non deve essere ripresa finché non siano trascorse almeno 48 ore dall'esame, a condizione che la funzionalità renale sia stata rivalutata e sia risultata stabile, vedere paragrafi 4.2 e 4.4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di linagliptin in donne in gravidanza non è stato studiato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Un numero limitato di dati suggerisce che l'uso di metformina in donne in gravidanza non è associato a un aumento del rischio di malformazioni congenite. Gli studi sugli animali con metformina non indicano effetti dannosi di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Studi non clinici di riproduzione non indicano un effetto teratogeno aggiuntivo attribuito alla co-somministrazione di linagliptin e metformina.

Jentaduetto non deve essere usato durante la gravidanza. Se la paziente pianifica una gravidanza, oppure se è in corso una gravidanza, il trattamento con Jentaduetto deve essere interrotto e il trattamento con insulina deve essere iniziato appena possibile, in modo da ridurre il rischio di malformazioni fetali associate ad anomalie dei livelli di glucosio ematico.

Allattamento

Studi su animali hanno mostrato che sia metformina sia linagliptin sono escreti nel latte dei ratti.

Metformina è escreta nel latte materno umano in piccole quantità. Non è noto se linagliptin sia escreto nel latte materno umano. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Jentaduetto tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

L'effetto di Jentaduetto sulla fertilità umana non è stato studiato. Non sono stati osservati effetti avversi di linagliptin sulla fertilità di ratti maschi o femmine (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Jentaduetto non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia i pazienti devono essere avvisati del rischio di ipoglicemia quando Jentaduetto è usato con altri medicinali antidiabetici noti per causare ipoglicemia (per esempio sulfaniluree).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di linagliptin 2,5 mg due volte al giorno (o del suo bioequivalente di 5 mg una volta al giorno) in associazione con metformina è stata valutata in oltre 6 800 pazienti con diabete mellito di tipo 2. In studi controllati con placebo, più di 1 800 pazienti sono stati trattati con la dose terapeutica di 2,5 mg di linagliptin due volte al giorno (o il suo bioequivalente di 5 mg di linagliptin una volta al giorno) in associazione con metformina per $\geq 12/24$ settimane.

Nell'analisi aggregata di sette studi controllati con placebo, l'incidenza globale degli eventi avversi in pazienti trattati con placebo e metformina è risultata paragonabile a quella osservata con linagliptin 2,5 mg e metformina (54,3 e 49,0%). L'interruzione della terapia a causa di eventi avversi è stata paragonabile tra pazienti che hanno ricevuto placebo e metformina e pazienti trattati con linagliptin e metformina (3,8% e 2,9%).

La reazione avversa più frequentemente segnalata per linagliptin più metformina è stata la diarrea (1,6%), con una frequenza paragonabile a metformina più placebo (2,4%).

L'ipoglicemia può insorgere quando Jentaduetto è somministrato in associazione con sulfanilurea (≥ 1 caso su 10 pazienti).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate in tutti gli studi clinici con la combinazione linagliptin + metformina o con l'uso dei singoli componenti (linagliptin o metformina) nell'ambito di studi clinici o nell'ambito dell'esperienza post-marketing sono elencate di seguito in accordo alla classificazione per sistemi e organi. Le reazioni avverse segnalate in precedenza con uno dei singoli principi attivi potrebbero essere potenziali reazioni avverse a Jentaduetto anche se queste non sono state osservate nell'ambito di studi clinici con questo medicinale.

Le reazioni avverse sono elencate per classi di sistemi e organi e per frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) o molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Reazioni avverse segnalate in pazienti che hanno ricevuto linagliptin + metformina da sola (come componenti singoli o in combinazione) o in aggiunta ad altre terapie antidiabetiche nell'ambito di studi clinici e nell'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza della reazione avversa
Reazione avversa	
Infezioni ed infestazioni	
Nasofaringite	non comune
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità (per esempio iperreattività bronchiale)	non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Ipoglicemia ¹	molto comune
Acidosi lattica [§]	molto raro
Riduzione/carenza di vitamina B12 ^{§, †}	comune
Patologie del sistema nervoso	
Disturbo del gusto [§]	comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Tosse	non comune
Patologie gastrointestinali	
Appetito ridotto	non comune
Diarrea	comune
Nausea	comune
Pancreatite	raro [#]
Vomito	non comune
Stipsi ²	non comune
Dolore addominale [§]	molto comune
Patologie epatobiliari	
Disturbi della funzionalità epatica ²	non comune
Epatite [§]	molto raro
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Angioedema	raro
Orticaria	raro
Eritema [§]	molto raro
Eruzione cutanea	non comune
Prurito	non comune
Pemfigoide bolloso	raro [#]
Esami diagnostici	
Amilasi aumentata	non comune
Lipasi aumentata*	comune

* Sulla base degli aumenti della lipasi > 3 volte l'ULN (Upper Limit of Normal – Limite superiore di normalità) osservati negli studi clinici

Sulla base dello studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA), vedere anche sotto

§ Reazioni avverse identificate per metformina in monoterapia. Consultare il riassunto delle caratteristiche del prodotto di metformina per ulteriori informazioni.

† Vedere paragrafo 4.4

¹ Reazione avversa osservata con la combinazione Jentaduetto con sulfonilurea.

² Reazione avversa osservata con la combinazione Jentaduetto con insulina.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

In uno studio linagliptin è stato somministrato in aggiunta alla terapia di metformina più sulfanilurea. Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione con una sulfanilurea, l'ipoglicemia è stato l'evento avverso più frequentemente segnalato (23,9% per linagliptin più metformina più sulfanilurea e 16,0% per placebo più metformina più sulfanilurea).

Quando linagliptin e metformina sono stati somministrati in associazione con insulina, l'ipoglicemia è stato l'evento avverso più frequentemente segnalato, ma verificatosi con frequenza comparabile a placebo e metformina associati a insulina (29,5% per linagliptin più metformina più insulina e 30,9% nel gruppo placebo più metformina più insulina) con bassa frequenza di episodi severi (che hanno necessitato di assistenza) (1,5% e 0,9%).

Altre reazioni avverse

Disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e appetito ridotto e dolore addominale si verificano più frequentemente durante l'inizio della terapia con Jentaduetto o con metformina cloridrato e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. Come prevenzione, si raccomanda di assumere Jentaduetto durante o dopo i pasti. Anche un aumento graduale della dose di metformina cloridrato può migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

Lo studio CARMELINA ha valutato la sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin rispetto a placebo in pazienti affetti da diabete di tipo 2 e rischio cardiovascolare (CV) aumentato evidenziato da storia precedente di comprovata malattia macrovascolare o renale (vedere paragrafo 5.1). Lo studio ha coinvolto 3 494 pazienti trattati con linagliptin (5 mg) e 3 485 pazienti trattati con placebo. Entrambi i trattamenti sono stati aggiunti alla terapia standard mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA_{1c} e fattori di rischio CV. L'incidenza globale di eventi avversi ed eventi avversi gravi nei pazienti che ricevevano linagliptin è stata simile a quella dei pazienti che ricevevano placebo. I dati di sicurezza ottenuti in questo studio sono risultati in linea con il profilo di sicurezza già noto di linagliptin.

Nella popolazione trattata, eventi ipoglicemici severi (che hanno necessitato di assistenza) sono stati segnalati nel 3,0% dei pazienti trattati con linagliptin e nel 3,1% di quelli trattati con placebo. Tra i pazienti che utilizzavano sulfanilurea al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 2,0% in quelli trattati con linagliptin e dell'1,7% in quelli trattati con placebo. Tra i pazienti che utilizzavano insulina al basale, l'incidenza di ipoglicemia severa è stata del 4,4% in quelli trattati con linagliptin e del 4,9% in quelli trattati con placebo.

Nel periodo di osservazione globale dello studio, è stata segnalata pancreatite acuta confermata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin e nello 0,1% dei pazienti trattati con placebo.

Nello studio CARMELINA, è stato segnalato pemfigoide bolloso nello 0,2% dei pazienti trattati con linagliptin e in nessun paziente trattato con placebo.

Popolazione pediatrica

Complessivamente, negli studi clinici in pazienti pediatrici con diabete mellito di tipo 2 di età compresa tra 10 e 17 anni, il profilo di sicurezza di linagliptin è risultato simile a quello osservato nella popolazione adulta.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Linagliptin

Durante studi clinici controllati in volontari sani, dosi singole fino a 600 mg di linagliptin (equivalenti a 120 volte la dose raccomandata) non sono state associate a un aumento dose-dipendente degli eventi avversi. Non c'è esperienza con dosi superiori a 600 mg nell'uomo.

Metformina

Non è stata riscontrata ipoglicemia con dosi di metformina cloridrato fino a 85 g, sebbene in tali circostanze si sia manifestata acidosi lattica. Sovradosaggi elevati di metformina cloridrato o fattori di rischio concomitanti possono portare ad acidosi lattica. L'acidosi lattica rappresenta un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace per rimuovere lattato e metformina cloridrato è l'emodialisi.

Gestione

In caso di sovradosaggio, è ragionevole utilizzare le abituali misure di supporto, per esempio rimuovere il materiale non assorbito dal tratto gastrointestinale, ricorrere al monitoraggio clinico e se necessario, istituire misure cliniche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali usati nel diabete, associazioni di antidiabetici orali, codice ATC: A10BD11

Jentaduo associa due principi attivi ipoglicemizzanti con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: linagliptin, un inibitore della dipeptidil peptidasi 4 (DPP-4), e metformina cloridrato, appartenente alla classe delle biguanidi.

Linagliptin

Meccanismo d'azione

Linagliptin è un inibitore dell'enzima DPP-4 (dipeptidil peptidasi 4), un enzima coinvolto nell'inattivazione degli ormoni incretinici GLP-1 e GIP (peptide-1 simil-glucagone, polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente). Questi ormoni sono rapidamente degradati dall'enzima DPP-4. Entrambi gli ormoni incretinici sono coinvolti nella regolazione fisiologica dell'omeostasi del glucosio. Le incretine sono secrete a un basso livello basale durante la giornata e i livelli aumentano immediatamente dopo l'assunzione di cibo. GLP-1 e GIP aumentano la biosintesi dell'insulina e la sua secrezione dalle cellule beta pancreatiche in presenza di normali ed elevati livelli di glucosio nel sangue. Inoltre GLP-1 riduce anche la secrezione di glucagone dalle cellule alfa pancreatiche, portando a una riduzione della produzione di glucosio epatico. Linagliptin si lega molto efficacemente a DPP-4 in maniera reversibile e in questo modo porta a un aumento sostenuto e a un prolungamento dei livelli di incretina attiva. Linagliptin aumenta in maniera glucosio-dipendente la secrezione di insulina e diminuisce la secrezione di glucagone, risultando pertanto in un miglioramento generale dell'omeostasi del glucosio. Linagliptin si lega selettivamente a DPP-4 e presenta *in vitro* una selettività > 10 000 volte rispetto a quella per DPP-8 o DPP-9.

Metformina

Meccanismo d'azione

Metformina cloridrato è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce i livelli di glucosio plasmatici sia basali sia post-prandiali. Essa non stimola la secrezione di insulina e perciò non produce ipoglicemia.

Metformina cloridrato può agire tramite 3 meccanismi:

- (1) riduzione della produzione di glucosio epatico tramite inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi,
- (2) nel muscolo, aumentando la sensibilità all'insulina, migliorando la captazione periferica e l'utilizzo del glucosio,
- (3) ritardo dell'assorbimento intestinale di glucosio.

Metformina cloridrato stimola la sintesi di glicogeno intracellulare agendo sulla glicogeno sintetasi. Metformina cloridrato aumenta la capacità di trasporto di tutti i tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT) conosciuti finora.

Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, metformina cloridrato ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato osservato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati, a medio o lungo termine: metformina cloridrato riduce il colesterolo totale, il colesterolo LDL e i livelli di trigliceridi.

Efficacia e sicurezza clinica

Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva con metformina

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin in associazione con metformina in pazienti con insufficiente controllo glicemico con metformina in monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 24 settimane. Linagliptin aggiunto a metformina ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA_{1c} (variazione di -0,64% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA_{1c} dell'8%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) pari a -21,1 mg/dL e della glicemia post-prandiale a 2 ore (PPG) pari a -67,1 mg/dL rispetto al placebo, così come una quota maggiore di pazienti che raggiungono l'obiettivo di HbA_{1c} < 7,0% (28,3% con linagliptin rispetto a 11,4% con placebo). L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Non vi erano differenze significative di peso corporeo tra i gruppi.

In uno studio della durata di 24 settimane, controllato con placebo, a disegno fattoriale per terapia di associazione iniziale, linagliptin 2,5 mg due volte al giorno in associazione con metformina (500 mg o 1 000 mg due volte al giorno) ha prodotto miglioramenti significativi dei parametri glicemici rispetto ad entrambe le monoterapie come riassunto in Tabella 3 (livello medio basale di HbA_{1c} 8,65%).

Tabella 3: Parametri glicemici alla visita finale (settimana 24 dello studio) per linagliptin e metformina, in monoterapia e in terapia di associazione, in pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con la dieta e l'esercizio fisico

	Placebo	Linagliptin 5 mg una volta al giorno¹	Metformina HCl 500 mg due volte al giorno	Linagliptin 2,5 mg due volte al giorno¹ + metformina HCl 500 mg due volte al giorno	Metformina HCl 1 000 mg due volte al giorno	Linagliptin 2,5 mg due volte al giorno¹ + metformina HCl 1 000 mg due volte al giorno
HbA_{1c} (%)						
Numero di pazienti	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Valore basale (medio)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Variazione rispetto al basale (media aggiustata)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Differenza con il placebo (media aggiustata) (IC 95%)	--	-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)
Pazienti (n, %) che hanno raggiunto HbA _{1c} < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pazienti (%) che hanno ricevuto trattamento di salvataggio	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dL)						
Numero di pazienti	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Valore basale (medio)	203	195	191	199	191	196
Variazione rispetto al basale (media aggiustata)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Differenza con il placebo (media aggiustata) (IC 95%)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Dose totale giornaliera di linagliptin uguale a 5 mg

Le riduzioni medie di HbA_{1c} rispetto al basale sono risultate generalmente maggiori per i pazienti con valori basali di HbA_{1c} più elevati. Gli effetti sui lipidi plasmatici sono stati generalmente neutri. La diminuzione del peso corporeo associato all'associazione di linagliptin e metformina è risultata simile a quella osservata con la sola metformina o con placebo; non ci sono stati cambiamenti rispetto al basale del peso corporeo dei pazienti in terapia con il solo linagliptin. L'incidenza di ipoglicemia è stata simile tra i gruppi di trattamento (placebo 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformina 2,1% e linagliptin 2,5 mg più metformina due volte al giorno 1,4%).

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin 2,5 mg due volte al giorno rispetto a 5 mg una volta al giorno in associazione con metformina in pazienti con insufficiente controllo glicemico con metformina in monoterapia sono state valutate in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, della durata di 12 settimane. Linagliptin 5 mg una volta al giorno e 2,5 mg due volte al giorno ha determinato riduzioni significative di HbA_{1c} comparabili (IC: -0,07; 0,19) pari a -0,80% (dal valore basale di 7,98%) e -0,74% (dal valore basale di 7,96%) rispetto al placebo. L'incidenza dell'ipoglicemia osservata nei pazienti trattati con linagliptin era simile a quella dei pazienti trattati con placebo. Non vi erano differenze significative di peso corporeo tra i gruppi.

Linagliptin come terapia aggiuntiva all'associazione di metformina e sulfanilurea

Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di 5 mg di linagliptin rispetto al placebo in pazienti che non erano sufficientemente controllati con un'associazione di metformina e sulfanilurea. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi dell'HbA_{1c} (variazione di -0,62% rispetto al placebo), da un valore basale medio di HbA_{1c} di 8,14%. Linagliptin ha anche mostrato miglioramenti significativi nei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo di HbA_{1c} < 7,0% (31,2% con linagliptin rispetto a 9,2% con placebo), oltre a una riduzione del glucosio a digiuno (FPG) di -12,7 mg/dL rispetto al placebo. Non vi erano differenze significative di peso corporeo tra i gruppi.

Linagliptin come terapia aggiuntiva all'associazione di metformina ed empagliflozin

In pazienti non adeguatamente controllati con metformina ed empagliflozin (10 mg (n = 247) o 25 mg (n = 217)), il trattamento di 24 settimane con terapia aggiuntiva di linagliptin 5 mg ha prodotto riduzioni medie aggiustate dell'HbA_{1c} dai valori basali, rispettivamente, di -0,53% [differenza significativa rispetto alla terapia aggiuntiva con placebo -0,32% (IC 95% -0,52, -0,13)] e -0,58% [differenza significativa rispetto alla terapia aggiuntiva con placebo -0,47% (IC 95% -0,66; -0,28)]. Una percentuale maggiore e statisticamente significativa di pazienti con valori basali di HbA_{1c} ≥ 7,0% e trattati con linagliptin 5 mg ha raggiunto un valore target di HbA_{1c} < 7% rispetto al placebo.

Linagliptin in associazione con metformina e insulina

Uno studio controllato con placebo della durata di 24 settimane è stato condotto per valutare l'efficacia e la sicurezza di linagliptin (5 mg una volta al giorno) aggiunto a insulina, con o senza metformina. In questo studio l'83% dei pazienti ha assunto metformina in associazione con insulina. Linagliptin in associazione con metformina più insulina ha prodotto, in questo sottogruppo, miglioramenti significativi della HbA_{1c} con una variazione media aggiustata rispetto al basale (valore basale medio di HbA_{1c} 8,28%) di -0,68% (IC: -0,78; -0,57) rispetto al placebo in associazione con metformina più insulina. Non c'è stata una variazione significativa del peso corporeo rispetto al valore basale in nessuno dei due gruppi.

Dati a 24 mesi su linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva a metformina rispetto a glimepiride

In uno studio in cui sono state confrontate l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di 5 mg di linagliptin o di glimepiride (dose media 3 mg) a metformina in monoterapia in pazienti con controllo glicemico non adeguato, la riduzione media di HbA_{1c} è stata del -0,16% con linagliptin (valore basale medio di HbA_{1c} 7,69%) e del -0,36% con glimepiride (valore basale medio di HbA_{1c} 7,69%), con una differenza media di trattamento dello 0,20% (IC 97,5%: 0,09; 0,299). L'incidenza di ipoglicemia nel gruppo trattato con linagliptin (7,5%) è stata significativamente inferiore a quella del gruppo trattato con glimepiride (36,1%). I pazienti trattati con linagliptin hanno mostrato una diminuzione media

significativa del peso corporeo dal valore basale, rispetto a un aumento di peso significativo nei pazienti a cui è stato somministrato glimepiride (-1,39 vs +1,29 kg).

Linagliptin in terapia di associazione aggiuntiva negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2

L'efficacia e la sicurezza di linagliptin negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 sono state valutate in uno studio in doppio cieco della durata di 24 settimane. I pazienti hanno ricevuto metformina e/o sulfanilurea e/o insulina come terapia di base. Le dosi della terapia antidiabetica di base sono state mantenute stabili durante le prime 12 settimane, dopodiché sono stati permessi aggiustamenti. Linagliptin ha prodotto miglioramenti significativi della HbA_{1c} (variazione di -0,64% rispetto al placebo dopo 24 settimane) da un valore medio basale di HbA_{1c} pari a 7,8%. Linagliptin ha inoltre prodotto miglioramenti significativi della glicemia a digiuno (FPG) rispetto al placebo. Non vi erano differenze significative di peso corporeo tra i gruppi.

In un'analisi aggregata condotta su pazienti anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 (n = 183) in terapia di base con metformina e insulina basale, l'assunzione di linagliptin in associazione con metformina più insulina ha prodotto miglioramenti significativi di HbA_{1c} con una variazione media aggiustata rispetto al basale (valore basale medio di HbA_{1c} 8,13%) di -0,81% (IC: -1,01; -0,61) rispetto al placebo in associazione con metformina più insulina.

Studio sulla sicurezza cardiovascolare e renale di linagliptin (CARMELINA)

Lo studio CARMELINA è stato uno studio randomizzato condotto su 6 979 pazienti affetti da diabete di tipo 2 con rischio CV aumentato evidenziato da storia di malattia macrovascolare o renale accertata che sono stati trattati con linagliptin 5 mg (3 494) o placebo (3 485) aggiunti alla terapia standard mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA_{1c}, fattori di rischio CV e malattia renale. La popolazione dello studio ha incluso 1 211 (17,4%) pazienti di età ≥ 75 anni e 4 348 (62,3%) pazienti con compromissione renale. Il 19% circa della popolazione presentava eGFR ≥ 45 e < 60 mL/min/1,73 m², il 28% della popolazione presentava eGFR ≥ 30 e < 45 mL/min/1,73 m² e il 15% presentava eGFR < 30 mL/min/1,73 m². Il valore medio di HbA_{1c} al basale era dell'8,0%.

Lo studio è stato progettato per dimostrare la non inferiorità per l'endpoint cardiovascolare primario composito dal primo evento di morte cardiovascolare o di infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale (3P-MACE). L'endpoint renale composito era definito come morte renale o malattia renale allo stadio terminale prolungata o riduzione prolungata di almeno il 40% dell'eGFR.

Dopo un follow-up mediano di 2,2 anni, linagliptin, quando aggiunto alla terapia standard, non ha causato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori o di eventi renali. Non si è verificato un aumento del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca, che era un endpoint aggiudicato aggiuntivo osservato rispetto alla terapia standard senza linagliptin in pazienti affetti da diabete di tipo 2 (Tabella 4).

Tabella 4 Esiti cardiovascolari e renali per gruppo di trattamento nello studio CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Rapporto di rischio (IC 95%)
	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1 000 AP*	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1 000 AP*	
Numero di pazienti	3 494		3 485		
Endpoint CV composito primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89, 1,17)**
Endpoint renale composito secondario (morte renale, ESRD, riduzione prolungata del 40% dell'eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89, 1,22)
Mortalità per tutte le cause	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84, 1,13)
Morte CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81, 1,14)
Ricovero per insufficienza cardiaca	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74, 1,08)

* AP=anni paziente

** Test di non inferiorità per dimostrare che il limite superiore dell'IC 95% per il rapporto di rischio è inferiore a 1,3

Nelle analisi sulla progressione dell'albuminuria (variazione da normoalbuminuria a micro- o macroalbuminuria, o da microalbuminuria a macroalbuminuria) il rapporto di rischio stimato è stato di 0,86 (IC 95% 0,78, 0,95) per linagliptin rispetto a placebo.

Studio sulla sicurezza cardiovascolare di linagliptin (CAROLINA)

Lo studio CAROLINA è stato uno studio randomizzato condotto su 6 033 pazienti affetti da diabete di tipo 2 in fase iniziale con rischio CV aumentato o complicanze accertate che sono stati trattati con linagliptin 5 mg (3 023) o glimepiride 1-4 mg (3 010) aggiunti alla terapia standard (inclusa la terapia di base con metformina nell'83% dei pazienti) mirata a raggiungere gli standard regionali per HbA_{1c} e fattori di rischio CV. La popolazione dello studio aveva un'età mediana di 64 anni e ha incluso 2 030 pazienti (34%) di età ≥ 70 anni. La popolazione dello studio ha incluso 2 089 pazienti (35%) con malattia cardiovascolare e 1 130 pazienti (19%) con compromissione renale con eGFR < 60 mL/min/1,73 m² al basale. Il valore medio di HbA_{1c} al basale era del 7,15%.

Lo studio è stato progettato per dimostrare la non inferiorità per l'endpoint cardiovascolare primario composito dal primo evento di morte cardiovascolare o di infarto miocardico (IM) non fatale o ictus non fatale (3P-MACE).

Dopo un follow-up mediano di 6,25 anni, linagliptin, aggiunto alla terapia standard, non ha causato un aumento del rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (Tabella 5) rispetto a glimepiride. I risultati sono stati coerenti nei pazienti trattati con o senza metformina.

Tabella 5 Eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) e mortalità per gruppo di trattamento nello studio CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Rapporto di rischio (IC 95%)
	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1 000 AP*	Numero di soggetti (%)	Tasso di incidenza per 1 000 AP*	
Numero di pazienti	3 023		3 010		
Endpoint CV composito primario (morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus non fatale)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalità per tutte le cause	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Morte CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Ricovero per insufficienza cardiaca	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* AP=anni paziente

** Test di non inferiorità per dimostrare che il limite superiore dell'IC 95% per il rapporto di rischio è inferiore a 1,3

Per l'intero periodo di trattamento (tempo mediano di trattamento 5,9 anni), il tasso di pazienti con ipoglicemia moderata o severa è stato del 6,5% con linagliptin rispetto al 30,9% con glimepiride; ipoglicemia severa si è verificata nello 0,3% dei pazienti trattati con linagliptin rispetto al 2,2% dei pazienti trattati con glimepiride.

Metformina

Uno studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito i benefici a lungo termine del controllo glicemico intensivo nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati riguardanti i pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha mostrato:

- una riduzione significativa del rischio assoluto di ogni complicanza correlata al diabete nel gruppo trattato con metformina (29,8 eventi/1 000 anni paziente) rispetto alla sola dieta (43,3 eventi/1 000 anni paziente), $p = 0,0023$, e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica (40,1 eventi/1 000 anni paziente), $p = 0,0034$,
- una significativa riduzione del rischio assoluto di ogni tipo di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1 000 anni paziente, sola dieta 12,7 eventi/1 000 anni paziente, $p = 0,017$,
- una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità globale: metformina 13,5 eventi/1 000 anni paziente rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1 000 anni paziente, ($p = 0,011$), e rispetto ai gruppi trattati con terapia combinata con sulfanilurea e monoterapia insulinica 18,9 eventi/1 000 anni paziente ($p = 0,021$),
- una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto miocardico: metformina 11 eventi/1 000 anni paziente, sola dieta 18 eventi/1 000 anni paziente, ($p = 0,01$).

Popolazione pediatrica

L'efficacia e la sicurezza clinica di empagliflozin 10 mg, con potenziale aumento della dose a 25 mg, o linagliptin 5 mg una volta al giorno sono state studiate in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con T2DM (Diabete Mellito di Tipo 2) in uno studio in doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo, a gruppi paralleli (DINAMO) della durata di 26 settimane, con periodo di estensione di sicurezza con trattamento attivo in doppio cieco fino a 52 settimane. Il 91% dei pazienti in studio era in terapia di base con metformina in aggiunta alla dieta e all'esercizio fisico.

Il valore medio di HbA_{1c} al basale era dell'8,03%. Il trattamento con linagliptin 5 mg non ha prodotto un miglioramento significativo dell'HbA_{1c}. La differenza di trattamento della variazione media aggiustata dell'HbA_{1c} dopo 26 settimane tra linagliptin e placebo era del -0,34% (IC 95% -0,99, 0,30; p = 0,2935). La variazione media aggiustata dell'HbA_{1c} dal basale era dello 0,33% nei pazienti trattati con linagliptin e dello 0,68% nei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Studi di bioequivalenza in soggetti sani hanno dimostrato che le compresse di associazione di Jentaduetto (linagliptin/metformina cloridrato) sono bioequivalenti alla co-somministrazione delle singole compresse di linagliptin e metformina cloridrato.

La somministrazione di Jentaduetto 2,5/1 000 mg con il cibo non ha modificato l'esposizione globale a linagliptin. Con metformina non ci sono state modifiche nell'AUC, comunque la concentrazione media sierica di picco è risultata ridotta del 18% quando somministrata con il cibo. In caso di pasti è stato osservato un ritardo di 2 ore delle concentrazioni sieriche di picco di metformina. Tali modifiche non sono probabilmente clinicamente significative.

I paragrafi seguenti riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Jentaduetto.

Linagliptin

La farmacocinetica di linagliptin è stata ampiamente caratterizzata in soggetti sani e in pazienti con diabete di tipo 2. Dopo somministrazione orale di una dose di 5 mg a volontari sani o pazienti, linagliptin è stato assorbito rapidamente, con concentrazioni plasmatiche massime (T_{max} mediano) verificatesi 1,5 ore dopo l'assunzione della dose.

Le concentrazioni plasmatiche di linagliptin diminuiscono in maniera trifasica con una lunga emivita terminale (emivita terminale per linagliptin superiore a 100 ore), che è per lo più correlata allo stretto legame saturabile di linagliptin con DPP-4 e che non contribuisce all'accumulo del principio attivo. L'emivita effettiva per l'accumulo di linagliptin, determinata in seguito a somministrazione orale di dosi multiple di 5 mg di linagliptin, è di circa 12 ore. Dopo somministrazione una volta al giorno di 5 mg di linagliptin, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario vengono raggiunte entro la terza dose. L'AUC plasmatica di linagliptin è aumentata di circa il 33% a seguito di dosi di 5 mg allo stato stazionario rispetto alla prima dose. I coefficienti di variazione dell'AUC di linagliptin intra-individuale e inter-individuale erano bassi (rispettivamente 12,6% e 28,5%). A causa del legame dipendente dalla concentrazione di linagliptin con DPP-4 la farmacocinetica di linagliptin basata sull'esposizione totale non è lineare; infatti l'AUC plasmatica totale di linagliptin era aumentata in modo meno che proporzionale alla dose, mentre l'AUC del medicinale non legato aumenta in maniera quasi proporzionale alla dose. La farmacocinetica di linagliptin era generalmente simile nei soggetti sani e nei pazienti con diabete di tipo 2.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta di linagliptin è di circa il 30%. La co-somministrazione di un pasto ad alto contenuto di grassi con linagliptin ha prolungato il tempo necessario per raggiungere la C_{max} di 2 ore e ha ridotto la C_{max} del 15%, ma non è stata osservata alcuna influenza sull'AUC_{0-72h}. Non è atteso alcun effetto clinicamente rilevante sui valori di C_{max} e T_{max}; pertanto linagliptin può essere somministrato con o senza cibo.

Distribuzione

Come risultato del legame con i tessuti, il volume apparente di distribuzione medio allo stato stazionario dopo una dose singola di 5 mg di linagliptin per via endovenosa in soggetti sani è di circa 1 110 litri, il che indica che linagliptin si distribuisce ampiamente nei tessuti. Il legame di linagliptin con le proteine plasmatiche è dipendente dalla concentrazione e diminuisce da circa il 99% a 1 nmol/L fino a 75-89% a ≥ 30 nmol/L, riflettendo la saturazione del legame con DPP-4 con l'aumento della concentrazione di linagliptin. Ad alte concentrazioni, alle quali DPP-4 è completamente saturata, il 70-80% del linagliptin era legato a proteine plasmatiche diverse da DPP-4, pertanto il 20-30% era presente nel plasma in forma libera.

Biotrasformazione

A seguito di una dose orale di 10 mg di linagliptin [^{14}C], circa il 5% della radioattività viene eliminata nelle urine. Il metabolismo gioca un ruolo subordinato nell'eliminazione di linagliptin. È stato rilevato un metabolita principale con un'esposizione relativa del 13,3% di linagliptin allo stato stazionario, che è risultato farmacologicamente inattivo e pertanto non contribuisce all'attività inibitoria di linagliptin sulla DPP-4 plasmatica.

Eliminazione

A seguito della somministrazione di una dose orale di linagliptin [^{14}C] a soggetti sani, circa l'85% della radioattività somministrata viene eliminata nelle feci (80%) o nelle urine (5%) entro 4 giorni dalla somministrazione. La clearance renale allo stato stazionario era di circa 70 mL/min.

Compromissione renale

Allo stato stazionario, l'esposizione a linagliptin nei pazienti con compromissione renale lieve era simile a quella dei soggetti sani. Nella compromissione renale moderata, è stato osservato un moderato aumento dell'esposizione pari a 1,7 volte rispetto al controllo. L'esposizione nei pazienti T2DM con insufficienza renale severa era aumentata di circa 1,4 volte rispetto ai pazienti T2DM con funzionalità renale normale. Le previsioni per l'AUC di linagliptin allo stato stazionario nei pazienti con ESRD hanno indicato un'esposizione simile a quella dei pazienti con compromissione renale moderata o severa. Inoltre non è atteso che linagliptin venga eliminato in modo significativo dal punto di vista terapeutico tramite emodialisi o dialisi peritoneale. Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose di linagliptin nei pazienti con compromissione renale e, pertanto, la terapia con linagliptin può essere proseguita con la compressa contenente il singolo principio attivo alla stessa dose giornaliera di 5 mg se il trattamento con Jentaduetto viene interrotto per evidenza di compromissione renale.

Compromissione epatica

In pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve, moderata e severa (secondo la classificazione di Child-Pugh), l'AUC e la $C_{\max}$ medie di linagliptin erano simili a quelle dei relativi controlli sani a seguito di somministrazioni di dosi multiple di 5 mg di linagliptin.

Indice di massa corporea (BMI)

In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, l'indice di massa corporea non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. Gli studi clinici prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati condotti con valori di BMI fino a 40 kg/m².

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, il sesso non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin.

Anziani

In un'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati di fase I e fase II, l'età non ha avuto un impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di linagliptin. I soggetti anziani (65-80 anni, il paziente più anziano aveva 78 anni) avevano concentrazioni plasmatiche di linagliptin comparabili a quelle dei soggetti più giovani. Le concentrazioni di valle di linagliptin sono state misurate anche negli anziani (età ≥ 70 anni) con diabete di tipo 2 in uno studio di fase III della durata di 24 settimane. In tale studio, le concentrazioni di linagliptin erano comprese nell'intervallo di valori precedentemente osservati nei pazienti più giovani con diabete di tipo 2.

Popolazione pediatrica

Uno studio pediatrico di fase 2 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica di 1 mg e 5 mg di linagliptin in bambini e adolescenti da ≥ 10 a < 18 anni di età con diabete mellito di tipo 2. Le risposte farmacocinetiche e farmacodinamiche osservate sono state coerenti con quelle riscontrate nei soggetti adulti. Linagliptin 5 mg ha mostrato superiorità rispetto a 1 mg per quanto riguarda l'inibizione della DPP-4 (72% rispetto a 32%, $p = 0,0050$) e una riduzione numericamente maggiore per quanto riguarda la variazione media aggiustata di HbA_{1c} rispetto al basale (-0,63% rispetto

a -0,48%, non specificato). Data la natura limitata dei set di dati, i risultati devono essere interpretati con cautela.

Uno studio pediatrico di fase 3 ha esaminato la farmacocinetica e la farmacodinamica (variazione di HbA_{1c} rispetto al basale) di 5 mg di linagliptin in bambini e adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni con diabete mellito di tipo 2. Il rapporto esposizione-risposta osservato è risultato generalmente paragonabile tra pazienti pediatrici e adulti, anche se con un effetto stimato del medicinale minore nei bambini. La somministrazione orale di linagliptin ha determinato un'esposizione nel range osservato per i pazienti adulti. La media geometrica delle concentrazioni di valle e la media geometrica delle concentrazioni osservate 1,5 ore post-somministrazione (che rappresentano una concentrazione attorno al t_{max}) allo stato stazionario erano rispettivamente di 4,30 nmol/L e 12,6 nmol/L. Le concentrazioni plasmatiche corrispondenti nei pazienti adulti erano di 6,04 nmol/L e 15,1 nmol/L.

Etnia

In un'analisi composita dei dati di farmacocinetica disponibili, che includevano pazienti di origine caucasica, ispanica, africana e asiatica, l'etnia non ha avuto alcun effetto evidente sulle concentrazioni plasmatiche di linagliptin. Inoltre le caratteristiche farmacocinetiche di linagliptin sono risultate simili in studi di fase I dedicati in volontari sani giapponesi, cinesi e caucasici e pazienti afroamericani con diabete di tipo 2.

Metformina

Assorbimento

Dopo una dose orale di metformina, il T_{max} è raggiunto in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa di metformina da 500 mg o 850 mg è circa del 50-60% in soggetti sani. Dopo una dose orale la frazione non assorbita che si ritrova nelle feci risulta del 20-30%.

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina cloridrato è saturabile e incompleto. Si presume che la farmacocinetica di assorbimento di metformina cloridrato sia non-lineare.

Alle dosi e secondo la posologia raccomandate di metformina cloridrato, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono raggiunte entro 24-48 ore e generalmente sono inferiori a 1 microgrammo/mL. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina cloridrato (C_{max}) non hanno superato i 5 microgrammi/mL, anche alle dosi massime.

Il cibo diminuisce l'entità e ritarda leggermente l'assorbimento di metformina cloridrato. A seguito della somministrazione di una dose di 850 mg, la concentrazione plasmatica di picco è risultata del 40% inferiore, l'AUC (area sotto la curva) si è ridotta del 25% e il tempo alla concentrazione plasmatica di picco si è prolungato di 35 minuti. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota.

Distribuzione

Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. Metformina cloridrato si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è minore rispetto al picco plasmatico e compare approssimativamente con la stessa tempistica. Gli eritrociti rappresentano con estrema probabilità un compartimento di distribuzione secondario. Il volume di distribuzione (V_d) medio è risultato variabile tra 63 e 276 L.

Biotrasformazione

Metformina cloridrato viene escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti.

Eliminazione

La clearance renale di metformina cloridrato è > 400 mL/min e indica che metformina cloridrato viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. A seguito di una dose orale, l'emivita apparente terminale di eliminazione è di circa 6,5 ore.

Quando la funzionalità renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata, con il conseguente aumento dei livelli di metformina cloridrato nel plasma.

Popolazione pediatrica

Studio a dose singola: dopo dosi singole di metformina cloridrato da 500 mg, i pazienti pediatrici hanno mostrato un profilo farmacocinetico simile a quello osservato negli adulti sani.

Studio a dosi multiple: i dati sono limitati ad un solo studio. Dopo dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 7 giorni in pazienti pediatrici la concentrazione plasmatica di picco (C_{max}) e l'esposizione sistemica (AUC_{0-t}) erano ridotte rispettivamente di circa il 33% e il 40%, rispetto ai diabetici adulti che hanno ricevuto dosi ripetute di 500 mg due volte al giorno per 14 giorni. Dato che la dose è titolata singolarmente sulla base del controllo glicemico, questo dato è di rilevanza clinica limitata.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Linagliptin più metformina

Sono stati effettuati studi di tossicità generale nei ratti per un periodo fino a 13 settimane, con la co-somministrazione di linagliptin e metformina. La sola interazione osservata tra linagliptin e metformina è stata una riduzione dell'aumento del peso corporeo. Non è stata osservata nessun'altra tossicità additiva causata dall'associazione di linagliptin e metformina ai livelli di AUC che determinavano un'esposizione fino a rispettivamente 2 e 23 volte l'esposizione umana.

Uno studio di sviluppo embrio-fetale in femmine di ratto gravide non ha indicato alcun effetto teratogeno attribuito alla co-somministrazione di linagliptin e metformina ai livelli di AUC che determinavano un'esposizione fino a rispettivamente 4 e 30 volte l'esposizione umana.

Linagliptin

Fegato, reni e tratto gastrointestinale sono i principali organi bersaglio della tossicità nei topi e nei ratti a dosi ripetute di linagliptin 300 volte superiori all'esposizione umana.

Nei ratti sono stati osservati effetti sugli organi riproduttivi, sulla tiroide e sugli organi linfatici a livelli superiori a 1 500 volte l'esposizione umana. Nei cani sono state osservate forti reazioni pseudoallergiche a dosi medie, che hanno secondariamente causato variazioni a livello cardiovascolare, considerate specifiche dei cani. Il fegato, i reni, lo stomaco, gli organi riproduttivi, il timo, la milza e i linfonodi erano organi bersaglio della tossicità nelle scimmie *Cynomolgus* a livelli superiori a 450 volte l'esposizione umana. A livelli superiori a 100 volte l'esposizione umana, il risultato principale in queste scimmie è stata l'irritazione dello stomaco.

Linagliptin e il suo metabolita principale non mostrano potenziale genotossico.

Studi di carcinogenicità per via orale della durata di 2 anni in ratti e topi non hanno mostrato evidenza di carcinogenicità in ratti o topi di sesso maschile. Solamente nei topi di sesso femminile si è registrata un'incidenza significativamente maggiore di linfoma maligno alla dose più elevata (> 200 volte l'esposizione umana), che non è considerata rilevante per l'uomo (spiegazione: incidenza non correlata al trattamento, ma dovuta all'alta variabilità dell'incidenza di tale evento). Sulla base di questi studi non vi è preoccupazione per la carcinogenicità nell'uomo.

Il NOAEL per la fertilità, lo sviluppo embrionale iniziale e la teratogenicità nei ratti è stato fissato a > 900 volte l'esposizione umana. Il NOAEL per la tossicità materna, embrio-fetale e della prole nei ratti era 49 volte l'esposizione umana. Nessun effetto teratogeno è stato osservato nei conigli a > 1 000 volte l'esposizione umana. È stato derivato un NOAEL di 78 volte l'esposizione umana per la tossicità embrio-fetale nei conigli, e per la tossicità materna il NOAEL era di 2,1 volte l'esposizione umana. Pertanto, è considerato improbabile che linagliptin influisca sulla riproduzione a esposizioni terapeutiche nell'uomo.

Metformina

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Arginina

Copovidone

Magnesio stearato

Amido di mais

Silice colloidale anidra

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

Film di rivestimento

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Talco

Ossido di ferro giallo (E172)

Ossido di ferro rosso (E172)

Glicole propilenico

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

Film di rivestimento

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Talco

Ossido di ferro rosso (E172)

Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Blister

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

- Confezioni da 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 e 120 × 1 compresse rivestite con film e confezioni multiple contenenti 120 (2 confezioni da 60 × 1), 180 (2 confezioni da 90 × 1), 180 (3 confezioni da 60 × 1) e 200 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film in blister divisibili per dose unitaria costituiti da un foglio di alluminio coprente e da un foglio base di PVC/policlorotrifluoro etilene/PVC.
- Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in plastica e un rivestimento sigillante (foglio laminato di alluminio-poliestere) e gel di silice essiccante. Confezioni da 14, 60 e 180 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH,
Binger Str. 173,
55216 Ingelheim am Rhein,
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/780/001 (10 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/002 (14 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/003 (28 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/004 (30 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/005 (56 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/006 (60 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/007 (84 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/008 (90 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/009 (98 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/010 (100 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/011 (120 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/012 (14 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/013 (60 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/014 (180 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) compresse rivestite con film)

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film

EU/1/12/780/015 (10 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/016 (14 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/017 (28 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/018 (30 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/019 (56 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/020 (60 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/021 (84 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/022 (90 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/023 (98 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/024 (100 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/025 (120 × 1 compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/026 (14 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/027 (60 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/028 (180 compresse rivestite con film, flacone)
EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) compresse rivestite con film)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 luglio 2012

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania – Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Grecia

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
linagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 850 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 × 1 compresse rivestite con film
14 × 1 compresse rivestite con film
28 × 1 compresse rivestite con film
30 × 1 compresse rivestite con film
56 × 1 compresse rivestite con film
60 × 1 compresse rivestite con film
84 × 1 compresse rivestite con film
90 × 1 compresse rivestite con film
98 × 1 compresse rivestite con film
100 × 1 compresse rivestite con film
120 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/780/001 10 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/002 14 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/003 28 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/004 30 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/005 56 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/006 60 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/007 84 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/008 90 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/009 98 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/010 100 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/011 120 × 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse
linagliptin/metformina HCl

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONI MULTIPLE - SCATOLA INTERMEDIA SENZA BLUE BOX - 2,5 mg/850 mg
COMPRESSE RIVESTITE CON FILM****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
linagliptin/metformina cloridrato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 850 mg di metformina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

90 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

100 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLE CONFEZIONI
MULTIPLE - AVVOLTE IN PELLICOLA TRASPARENTE - CON BLUE
BOX - 2,5 mg/850 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
linagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 850 mg di metformina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 60 × 1 compresse rivestite con film
Confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 90 × 1 compresse rivestite con film
Confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 100 × 1 compresse rivestite con film
Confezione multipla contenente 3 confezioni, ciascuna da 60 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA PER BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film
linagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 1 000 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 × 1 compresse rivestite con film
14 × 1 compresse rivestite con film
28 × 1 compresse rivestite con film
30 × 1 compresse rivestite con film
56 × 1 compresse rivestite con film
60 × 1 compresse rivestite con film
84 × 1 compresse rivestite con film
90 × 1 compresse rivestite con film
98 × 1 compresse rivestite con film
100 × 1 compresse rivestite con film
120 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/780/015 10 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/016 14 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/017 28 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/018 30 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/019 56 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/020 60 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/021 84 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/022 90 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/023 98 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/024 100 × 1 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/025 120 × 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI
--

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse
linagliptin/metformina HCl

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**CONFEZIONI MULTIPLE - SCATOLA INTERMEDIA SENZA BLUE
BOX - 2,5 mg/1 000 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film
linagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

60 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

90 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

100 × 1 compresse rivestite con film. Componente di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE
--

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO
--

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**ETICHETTA DELL'INVOLUCRO ESTERNO DELLE CONFEZIONI
MULTIPLE - AVVOLTE IN PELLICOLA TRASPARENTE - CON BLUE
BOX - 2,5 mg/1 000 mg COMPRESSE RIVESTITE CON FILM**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film
linagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 1 000 mg di metformina cloridrato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 60 × 1 compresse rivestite con film
Confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 90 × 1 compresse rivestite con film
Confezione multipla contenente 2 confezioni, ciascuna da 100 × 1 compresse rivestite con film
Confezione multipla contenente 3 confezioni, ciascuna da 60 × 1 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) compresse rivestite con film)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) compresse rivestite con film)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ED ETICHETTA– FLACONE HDPE (17 E 18 APPLICABILI SOLO PER LA SCATOLA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film
linagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 850 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/780/012 14 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/013 60 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/014 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

SCATOLA ED ETICHETTA– FLACONE HDPE (17 E 18 APPLICABILI SOLO PER LA SCATOLA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film
linagliptin/metformina cloridrato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 2,5 mg di linagliptin e 1 000 mg di metformina cloridrato

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

14 compresse rivestite con film
60 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/780/026 14 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/027 60 compresse rivestite con film
EU/1/12/780/028 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Jentaduetto
2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Jentaduetto 2,5 mg / 850 mg compresse rivestite con film
Jentaduetto 2,5 mg / 1 000 mg compresse rivestite con film
linagliptin/metformina cloridrato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Jentaduetto e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Jentaduetto
3. Come prendere Jentaduetto
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Jentaduetto
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Jentaduetto e a cosa serve

La compressa di Jentaduetto contiene due diversi principi attivi: linagliptin e metformina.

- Linagliptin appartiene ad una classe di medicinali chiamati inibitori della DPP-4 (inibitori della dipeptidil peptidasi-4).
- Metformina appartiene ad una classe di medicinali chiamati biguanidi.

Come agisce Jentaduetto

I due principi attivi agiscono insieme per controllare i livelli di zucchero nel sangue in pazienti adulti con una forma di diabete chiamata "diabete mellito di tipo 2". Abbinato alla dieta e all'esercizio fisico, questo medicinale migliora la produzione e gli effetti dell'insulina dopo un pasto e riduce la produzione di zucchero da parte dell'organismo.

Questo medicinale può essere utilizzato da solo o con certi altri medicinali per il diabete come sulfaniluree, empagliflozin o insulina.

Cos'è il diabete di tipo 2?

Il diabete di tipo 2 è una condizione in cui l'organismo non produce sufficienti quantità di insulina e in cui l'insulina prodotta non agisce nel modo corretto. L'organismo può inoltre produrre troppo zucchero. Quando ciò accade, lo zucchero (glucosio) si accumula nel sangue. Ciò può portare a gravi problemi medici come malattie del cuore, dei reni, cecità e amputazione.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Jentaduetto

Non prenda Jentaduetto

- se è allergico a linagliptin o metformina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha una funzionalità renale gravemente ridotta.
- se ha un diabete non controllato associato, per esempio, a iperglicemia grave (alti livelli di glucosio nel sangue), nausea, vomito, diarrea, rapida perdita di peso, acidosi lattica (vedere di

seguito “Rischio di acidosi lattica”) o chetoacidosi. La chetoacidosi è una condizione nella quale sostanze chiamate “corpi chetonici” si accumulano nel sangue e possono portare al precoma diabetico. I sintomi comprendono dolore allo stomaco, respirazione accelerata e profonda, sonnolenza o alito dall’odore insolitamente fruttato.

- se ha avuto precoma diabetico.
- se ha un’infezione grave come un’infezione a carico dei polmoni o del sistema bronchiale o dei reni. Le infezioni gravi possono causare problemi ai reni, il che può esporla al rischio di acidosi lattica (vedere “Avvertenze e precauzioni”).
- se ha perso molti liquidi (disidratazione), per esempio a causa di diarrea grave o prolungata, o se ha vomitato più volte di seguito. La disidratazione può causare problemi ai reni, il che può esporla al rischio di acidosi lattica (vedere “Avvertenze e precauzioni”).
- se è trattato per insufficienza cardiaca acuta o ha avuto di recente un attacco di cuore, ha gravi problemi circolatori (come uno shock) o ha difficoltà respiratorie. Questo può portare a una carenza nell’apporto di ossigeno ai tessuti, il che può esporla al rischio di acidosi lattica (vedere “Avvertenze e precauzioni”).
- se soffre di problemi al fegato.
- se beve alcol in eccesso, sia giornalmente sia qualche volta (vedere il paragrafo “Jentaduetto con alcol”).

Non prenda Jentaduetto se una qualsiasi delle condizioni sopra elencate si applica a lei. Se ha dubbi, si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Jentaduetto

- se ha il diabete di tipo 1 (l’organismo non produce insulina). Jentaduetto non deve essere usato per il trattamento di questa condizione.
- se sta assumendo insulina o un medicinale antidiabetico conosciuto come “sulfanilurea”, il medico può decidere di ridurre la dose di insulina o sulfanilurea se assume una di queste insieme a Jentaduetto, in modo da evitare livelli troppo bassi di zucchero nel sangue (ipoglicemia).
- se ha una malattia del pancreas o l’ha avuta in passato.

Contatti il medico se manifesta sintomi di pancreatite acuta, come dolore addominale persistente e grave.

Se compaiono vescicole sulla pelle, potrebbero essere un segno di una condizione chiamata pemfigoide bolloso. Il medico potrebbe chiederle di interrompere la terapia con Jentaduetto.

Se non è sicuro se una qualsiasi delle condizioni sopra elencate si applica a lei, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere prima di prendere Jentaduetto.

I problemi della pelle caratteristici del diabete sono una complicazione comune di questa malattia. Si consiglia di seguire le raccomandazioni che le sono state date dal medico o dall’infermiere per la cura della pelle e dei piedi.

Rischio di acidosi lattica.

A causa del componente metformina, Jentaduetto può causare una complicazione molto rara ma molto grave chiamata acidosi lattica, in particolare se i reni non funzionano correttamente. Il rischio di sviluppare acidosi lattica è maggiore anche in presenza di diabete non controllato, infezioni gravi, digiuno prolungato o consumo di alcol, disidratazione (vedere qui sotto per ulteriori informazioni), problemi al fegato e di qualsiasi altra condizione medica caratterizzata da un ridotto apporto di ossigeno a una parte dell’organismo (come nel caso di grave malattia cardiaca).

Se una qualsiasi delle condizioni sopra elencate si applica a lei, si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

Interrompa l'assunzione di Jentaduetto per un breve periodo di tempo se ha una condizione medica che può essere associata a disidratazione (notevole perdita di liquidi organici) come grave vomito, diarrea, febbre, esposizione al calore o se beve meno liquidi del normale. Si rivolga al medico per ulteriori istruzioni.

Se manifesta alcuni dei sintomi di acidosi lattica, interrompa l'assunzione di Jentaduetto e si rivolga subito a un medico o all'ospedale più vicino, perché l'acidosi lattica può portare al coma.

I sintomi di acidosi lattica comprendono:

- vomito
- mal di stomaco (dolore addominale)
- crampi muscolari
- una sensazione di malessere generale associata a forte stanchezza
- difficoltà respiratoria
- riduzione della temperatura corporea e del battito del cuore

L'acidosi lattica è un'emergenza medica e deve essere trattata in ospedale.

Se deve sottoporsi ad un intervento di chirurgia maggiore, deve interrompere l'assunzione di Jentaduetto durante l'intervento e per un determinato periodo di tempo ad esso successivo. Il medico deciderà quando deve interrompere e quando deve riprendere il trattamento con Jentaduetto.

Durante il trattamento con Jentaduetto, il medico controllerà il funzionamento dei suoi reni almeno una volta all'anno o con maggiore frequenza se è anziano e/o se la funzionalità renale peggiora.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni. Non è efficace nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 10 e 17 anni. Non è noto se questo medicinale sia sicuro ed efficace se utilizzato in bambini al di sotto dei 10 anni.

Altri medicinali e Jentaduetto

Se deve sottoporsi all'iniezione di un mezzo di contrasto iodato nella circolazione sanguigna, per esempio per effettuare una radiografia, deve interrompere l'assunzione di Jentaduetto prima o al momento dell'iniezione. Il medico deciderà quando deve interrompere e quando deve riprendere il trattamento con Jentaduetto.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Potrebbe aver bisogno di effettuare più spesso le analisi della glicemia e della funzionalità dei reni, oppure il medico potrebbe decidere di aggiustare il dosaggio di Jentaduetto. È particolarmente importante menzionare quanto segue:

- medicinali che aumentano la produzione di urina (diuretici)
- medicinali utilizzati per il trattamento del dolore e dell'infiammazione (FANS e inibitori della COX-2, come ibuprofene e celecoxib)
- alcuni medicinali per il trattamento della pressione sanguigna alta (ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina II)
- medicinali che possono modificare la quantità di metformina nel sangue, specialmente se ha una funzionalità renale ridotta (come verapamil, rifampicina, cimetidina, dolutegravir, ranolazina, trimetoprim, vandetanib, isavuconazolo, crizotinib, olaparib)
- carbamazepina, fenobarbital o fenitoina. Questi possono essere usati per controllare le crisi epilettiche (convulsioni) o il dolore cronico.
- rifampicina. Questo è un antibiotico usato per trattare infezioni come la tubercolosi.
- medicinali utilizzati per trattare malattie che causano infiammazioni, come l'asma e l'artrite (corticosteroidi).
- broncodilatatori (beta-simpaticomimetici) per il trattamento dell'asma bronchiale.
- medicinali contenenti alcol.

Jentaduetto con alcol

Eviti il consumo eccessivo di alcol durante il trattamento con Jentaduetto poiché questo può aumentare il rischio di acidosi lattica (vedere paragrafo “Avvertenze e precauzioni”).

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se è in stato di gravidanza non deve assumere Jentaduetto. Non è noto se questo medicinale sia dannoso per il feto.

Metformina passa nel latte materno umano in piccole quantità. Non è noto se linagliptin passi nel latte materno umano. Si rivolga al medico se desidera allattare mentre assume questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Jentaduetto non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

L'assunzione di Jentaduetto in associazione con medicinali chiamati sulfaniluree o con insulina può tuttavia causare livelli troppo bassi di zucchero nel sangue (ipoglicemia), il che può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari o di lavorare senza barriere protettive.

3. Come prendere Jentaduetto

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Quanto medicinale prendere

La quantità di Jentaduetto che dovrà assumere varia in relazione alle sue condizioni e alla dose di metformina e/o al numero di compresse individuali di linagliptin e metformina che assume attualmente. Il medico le indicherà esattamente la dose di questo medicinale che dovrà assumere.

Come prendere questo medicinale

- una compressa due volte al giorno per bocca, nella dose prescritta dal medico.
- al momento dei pasti per ridurre la possibilità di disturbi allo stomaco.

Non deve superare la dose giornaliera massima raccomandata di 5 mg di linagliptin e 2 000 mg di metformina cloridrato.

Continui ad assumere Jentaduetto per tutto il periodo prescritto dal medico così da favorire il controllo dei livelli di zucchero nel sangue. Il medico può prescrivere questo medicinale in associazione con un altro medicinale antidiabetico per via orale o ad insulina. Si ricordi di prendere tutti i medicinali come prescritto dal medico in modo da ottenere i risultati migliori per la salute.

Durante il trattamento con Jentaduetto deve proseguire la dieta e assicurarsi che l'assunzione di carboidrati sia equamente distribuita lungo tutta la giornata. Se è sovrappeso, prosegua il suo regime alimentare a basso contenuto calorico come prescritto. È improbabile che questo medicinale da solo possa provocare una grave riduzione dello zucchero nel sangue (ipoglicemia). Quando Jentaduetto è usato in associazione con un medicinale contenente sulfanilurea o con insulina, si può manifestare un abbassamento dei livelli di zucchero nel sangue e il medico potrebbe ridurre la dose di sulfanilurea o di insulina.

Se prende più Jentaduetto di quanto deve

Se prende più compresse di Jentaduetto di quanto deve, potrebbe manifestare acidosi lattica. I sintomi dell'acidosi lattica sono aspecifici, come nausea e vomito, mal di stomaco associato a crampi muscolari, una sensazione di malessere generale associata a forte stanchezza e difficoltà respiratorie. Altri sintomi sono una riduzione della temperatura corporea e del battito cardiaco. **Se manifesta**

questi sintomi, può essere necessario un trattamento immediato in ospedale, perché l'acidosi lattica può portare al coma. Interrompa immediatamente l'assunzione di questo medicinale e si rivolga subito a un medico o all'ospedale più vicino (vedere paragrafo 2). Porti con sé la confezione del medicinale.

Se dimentica di prendere Jentadueto

Se dimentica di prendere una dose, la prenda non appena se ne ricorda. Tuttavia, se è quasi l'ora di prendere la dose successiva, salti la dose che aveva dimenticato. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Non assuma mai due dosi nello stesso momento (mattina o sera).

Se interrompe il trattamento con Jentadueto

Continui ad assumere Jentadueto fino a quando il medico non le dirà di interrompere. Ciò aiuta l'organismo a mantenere i livelli di zucchero nel sangue sotto controllo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni sintomi necessitano di immediata attenzione medica

Deve interrompere l'assunzione di Jentadueto e consultare il medico immediatamente se manifesta i seguenti sintomi dovuti a bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia): tremore, sudorazione, ansia, visione offuscata, formicolio delle labbra, pallore, cambiamento di umore o confusione. L'ipoglicemia (frequenza: molto comune, (può riguardare più di 1 persona su 10)) è un effetto indesiderato noto dell'associazione di Jentadueto con sulfanilurea e dell'associazione di Jentadueto con insulina.

Jentadueto può causare un effetto indesiderato molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10 000) ma molto grave chiamato acidosi lattica (vedere paragrafo "Avvertenze e precauzioni"). Se questa si manifesta, **deve interrompere l'assunzione di Jentadueto e rivolgersi subito a un medico o all'ospedale più vicino**, perché l'acidosi lattica può portare al coma.

Alcuni pazienti hanno manifestato infiammazione del pancreas (pancreatite; frequenza rara, può riguardare fino a 1 persona su 1 000).

INTERROMPA l'assunzione di Jentadueto e contatti immediatamente un medico se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi:

- Dolore grave e persistente all'addome (zona dello stomaco), che può interessare la schiena, così come nausea e vomito, poiché potrebbero essere segni di un pancreas infiammato (pancreatite).

Altri effetti indesiderati con Jentadueto includono:

Alcuni pazienti hanno avuto reazioni allergiche (frequenza rara), che possono essere gravi e possono includere sibilo e respiro affannoso (iperreattività bronchiale; frequenza non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)). Alcuni pazienti hanno manifestato eruzione cutanea (frequenza non comune), orticaria (frequenza rara), gonfiore del viso, delle labbra, della lingua e della gola che può causare difficoltà a respirare o a deglutire (angioedema; frequenza rara). Se manifesta uno qualsiasi dei segni di malattia sopra menzionati, interrompa l'assunzione di Jentadueto e contatti immediatamente il medico. Il medico può prescrivere un medicinale per trattare la reazione allergica e un medicinale differente per il diabete.

Alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati durante l'assunzione di Jentadueto:

- Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10): diarrea, aumento di un enzima nel sangue (aumento della lipasi), sensazione di malessere (nausea).
- Non comune: infiammazione di naso o gola (nasofaringite), tosse, perdita di appetito (appetito ridotto), malessere (vomito), aumento di un enzima del sangue (aumento dell'amilasi), prurito.
- Raro: eruzione cutanea con vescicole (pemfigoide bolloso).

Alcuni pazienti hanno manifestato i seguenti effetti indesiderati durante l'assunzione di Jentadueto con insulina

- Non comune: disordini della funzionalità del fegato, stitichezza

Effetti indesiderati durante l'assunzione della sola metformina che non sono stati descritti per Jentadueto:

- Molto comune: dolore addominale.
- Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10): gusto metallico (disturbo del gusto), ridotti o bassi livelli di vitamina B12 nel sangue (i sintomi possono comprendere estrema stanchezza (affaticamento), infiammazione e arrossamento della lingua (glossite), formicolio (parestesia), pallore o ingiallimento della pelle). Il medico potrebbe sottoporla ad alcuni esami per scoprire la causa dei sintomi, perché alcuni di questi potrebbero anche essere causati dal diabete o essere dovuti ad altri problemi di salute non correlati.
- Molto raro (può riguardare fino a 1 persona su 10 000): epatite (un problema al fegato), reazioni della pelle come rossore della pelle (eritema).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Jentadueto

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul blister, sul flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

Blister: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone: Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota che la confezione è danneggiata o presenta segni di manomissione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Jentadueto

- I principi attivi sono linagliptin e metformina cloridrato.
- Ogni compressa rivestita con film di Jentadueto 2,5 mg/850 mg contiene 2,5 mg di linagliptin e 850 mg di metformina cloridrato.

- Ogni compressa rivestita con film di Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg contiene 2,5 mg di linagliptin e 1 000 mg di metformina cloridrato.
 - Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: arginina, copovidone, magnesio stearato, amido di mais, silice colloidale anidra.
 - Film di rivestimento: ipromellosa, titanio diossido (E171), talco, glicole propilenico.
- Jentaduetto 2,5 mg/850 mg compresse rivestite con film contiene anche ossido di ferro rosso (E172) e ossido di ferro giallo (E172).
- Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg compresse rivestite con film contiene anche ossido di ferro rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Jentaduetto e contenuto della confezione

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg sono compresse rivestite con film (compresse), ovali, biconvesse, di colore arancione chiaro, con "D2/850" impresso su un lato e il logo di Boehringer Ingelheim impresso sull'altro.

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg sono compresse rivestite con film (compresse), ovali, biconvesse, di colore rosa chiaro, con "D2/1 000" impresso su un lato e il logo di Boehringer Ingelheim impresso sull'altro.

Jentaduetto è disponibile in blister divisibili per dose unitaria con 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 e 120 × 1 compresse rivestite con film e in confezioni multiple contenenti 120 × 1 (2 confezioni da 60 × 1), 180 × 1 (2 confezioni da 90 × 1), 180 × 1 (3 confezioni da 60 × 1) e 200 × 1 (2 confezioni da 100 × 1) compresse rivestite con film.

Jentaduetto è anche disponibile in flaconi in plastica con tappo a vite in plastica e gel di silice essiccante. I flaconi contengono 14, 60 o 180 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate nel suo Paese.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Boehringer Ingelheim International GmbH
 Binger Strasse 173
 55216 Ingelheim am Rhein
 Germania

Produttore

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
 Binger Strasse 173
 55216 Ingelheim am Rhein
 Germania

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
 5th km Paiania – Markopoulo
 Koropi Attiki, 19441
 Grecia

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
 Göllstraße 1
 84529 Tittmoning
 Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.