

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentaduet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Jentaduet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino (*linagliptinum*) ir 850 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino (*linagliptinum*) ir 1 000 mg metformino hidrochlorido (*metformini hydrochloridum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Jentaduet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
Plėvele dengtos tabletės yra ovalios, abipusiai išgaubtos, šviesiai oranžinės, 19,2 mm ilgio ir 9,4 mm pločio. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas „D2/850“, kitoje – bendrovės logotipas.

Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
Plėvele dengtos tabletės yra ovalios, abipusiai išgaubtos, šviesiai rožinės, 21,1 mm ilgio ir 9,7 mm pločio. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas „D2/1 000“, kitoje – bendrovės logotipas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Jentaduet skirtas suaugusiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, kaip dietos ir fizinio krūvio papildymas, siekiant pagerinti glikemijos kontrolę:

- pacientams, kuriems vien didžiausia toleruojama metformino dozė glikemiją kontroliuoja nepakankamai;
- derinyje su kitais vaistiniais preparatais, skirtais cukrinio diabeto gydymui, įskaitant insuliną, pacientams, kuriems metforminas ir šie vaistiniai preparatai glikemiją kontroliuoja nepakankamai;
- pacientams, jau gydomiems atskirų linagliptino ir metformino tablečių deriniu; (duomenis apie įvairius derinius žr. 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji, kurių inkstų funkcija normali (GFG $\geq$ 90 ml/min.)

Antihiperглиkeminiam gydymui Jentaduet dozę reikia nustatyti individualiai, atsižvelgiant į pacientui jau taikomą gydymą, veiksmingumą ir vaistinio preparato toleravimą, tačiau per parą negalima viršyti didžiausios rekomenduojamos 5 mg linagliptino plus 2 000 mg metformino hidrochlorido dozės.

Pacientai, kuriems monoterapija didžiausia toleruojama metformino doze glikemiją kontroliuoja nepakankamai

Pacientams, kuriems monoterapija metforminu glikemiją kontroliuoja nepakankamai, iš pradžių paprastai reikia skirti vartoti po 2,5 mg linagliptino du kartus per parą (bendra paros dozė 5 mg) kartu su jau vartojama metformino doze.

Pacientai, kuriems taikomas gydymas linagliptinu ir kartu metforminu keičiamas gydymu Jentaduetu
Vietoj taikomo gydymo linagliptino ir metformino deriniu, iš pradžių reikia skirti tokią Jentadueto dozę, kokia atitinka jau vartojamą linagliptino ir metformino dozę.

Pacientai, kuriems dvigubas kombinuotas gydymas didžiausia toleruojama metformino doze ir sulfonilurėjos dariniu glikemiją kontroliuoja nepakankamai

Reikia skirti tokią Jentadueto dozę, kokia atitinka 2,5 mg linagliptino 2 kartus per parą (bendra paros dozė 5 mg), ir panašią į jau vartojamą metformino dozę. Jeigu linagliptinas plius metformino hidrochloridas derinami su sulfonilurėjos dariniu, gali reikėti mažesnės sulfonilurėjos darinio dozės, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kuriems dvigubas kombinuotas gydymas insulinu ir didžiausia toleruojama metformino doze glikemiją kontroliuoja nepakankamai

Reikia skirti tokią Jentadueto dozę, kokia atitinka 2,5 mg linagliptino 2 kartus per parą (bendra paros dozė 5 mg) ir panašią į jau vartojamą metformino dozę. Jeigu linagliptinas kartu su metformino hidrochloridu derinami su insulinu, gali reikėti mažesnės insulino dozės, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Kadangi metformino dozė yra skirtinga, Jentadueto tiekiamas šių stiprumų: 2,5 mg linagliptino plius 850 mg metformino hidrochlorido ir 2,5 mg linagliptino plius 1 000 mg metformino hidrochlorido.

Ypatingos populiacijos

Senyvi žmonės

Kadangi metforminas iš organizmo išsiskiria pro inkstus, didėjant paciento amžiui, Jentadueto reikia vartoti atsargiai. Būtina sekti inkstų funkciją, kad būtų galima užkirsti kelią su metformino vartojimu susijusios pieno rūgšties acidozės pasireiškimui, ypač senyviems žmonėms (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Prieš pradedant gydymą vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra metformino, ir po to mažiausiai kasmet reikia vertinti GFG. Pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo tolesnio progresavimo rizika, ir senyviems žmonėms inkstų funkciją reikia vertinti dažniau, pvz., kas 3-6 mėnesius.

Prieš svarstant galimybę pradėti gydymą metforminu pacientams, kurių GFG < 60 ml/min., reikia peržiūrėti veiksnius, kurie gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. 4.4 skyrių).

Jei nėra tinkamo Jentadueto stiprumo, vietoj fiksuotų dozių derinio reikia vartoti atskirus vieną veikliąją medžiagą turinčius komponentus.

1 lentelė. Dozavimas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

GFG ml/min.	Metforminas	Linagliptinas
60-89	Didžiausia paros dozė yra 3 000 mg. Dėl silpnėjančios inkstų funkcijos galima apsvarstyti galimybę mažinti dozę.	Dozės koreguoti nereikia.
45-59	Didžiausia paros dozė yra 2 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Dozės koreguoti nereikia.
30-44	Didžiausia paros dozė yra 1 000 mg. Pradinė dozė yra ne daugiau kaip pusė didžiausios dozės.	Dozės koreguoti nereikia.
< 30	Metformino vartoti draudžiama.	Dozės koreguoti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientus, kuriems yra sutrikusi kepenų funkcija, gydyti Jentaduetu nerekomenduojama, kadangi vaistinio preparato sudėtyje yra veikliosios medžiagos metformino (žr. 4.3 ir 5.2 skyrius). Pacientų, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi, gydymo Jentaduetu klinikinės patirties nėra.

Vaikų populiacija

Klinikiniu tyrimu nepavyko nustatyti veiksmingumo 10-17 metų pacientams vaikams (žr. 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius), todėl vaikų ir paauglių gydyti linagliptinu nerekomenduojama. Linagliptinas netirtas su jaunesniais kaip 10 metų pacientais vaikais.

Vartojimo metodas

Jentaduetu reikia gerti 2 kartus per parą valgio metu, kad sumažėtų nuo metformino priklausomų nepageidaujamų virškinimo trakto reakcijų pasireiškimai.

Visi pacientai turi toliau laikytis dietos su tikslu angliavandenių suvartojimo pasiskirstymu dienos metu. Antsvorio turintys pacientai turi toliau laikytis energiją ribojančios dietos.

Jeigu pacientas praleidžia dozę, ją jis turi išgerti tuoj pat, kai tik prisimena. Vis dėlto dvigubos dozės vienu metu gerti negalima. Tokiu atveju pamirštąją dozę reikia praleisti.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Bet kokio tipo ūminė metabolinė acidozė (pvz., pieno rūgšties acidozė, diabetinė ketoacidozė).
- Diabetinė prieškomatinė būklė.
- Sunkus inkstų nepakankamumas (GFG < 30 ml/min.).
- Ūminė būklė, galinti pakeisti inkstų funkciją, pvz., dehidratacija, sunki infekcinė liga, šokas.
- Liga, galinti sukelti audinių hipoksiją (ypač ūmi liga ar lėtinės ligos pablogėjimas), pvz., dekompenсуotas širdies arba kvėpavimo nepakankamumas, nesenas miokardo infarktas, šokas.
- Kepenų funkcijos sutrikimas, ūminė intoksikacija alkoholiu, alkoholizmas (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji įspėjimai

Pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, Jentaduetu gydyti negalima.

Hipoglikemija

Gydymą sulfonilurėjos dariniu papildžius linagliptinu foninio gydymo metforminu metu, hipoglikemijos dažnis buvo didesnis už placebo sukeliama.

Žinoma, kad sulfonilurėjos dariniai ir insulinas sukelia hipoglikemiją, todėl Jentaduetu kartu su sulfonilurėjos dariniu ir (arba) insulinu patariama gydyti atsargiai. Galima svarstyti sulfonilurėjos darinio arba insulino dozės mažinimą (žr. 4.2 skyrių).

Hipoglikemija nelaikoma linagliptino, metformino ar linagliptino derinio su metforminu nepageidaujama reakcija. Klinikinių tyrimų metu pacientams, vartojantiems linagliptino kartu su metforminu arba vien metformino, hipoglikemijos dažnis buvo palyginti mažas.

Pieno rūgšties acidozė

Pieno rūgšties acidozė – labai reta, bet sunki metabolinė komplikacija, dažniausiai pasireiškia esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, širdies ir kvėpavimo ligai arba sepsiui. Esant ūminiam inkstų funkcijos susilpnėjimui, metforminas kaupiasi ir didina pieno rūgšties acidozės riziką.

Esant dehidratacijai (sunkiam viduriavimui ar vėmimui, karščiavimui ar sumažėjusiam skysčių vartojimui), reikia laikinai nutraukti metformino vartojimą ir rekomenduojama kreiptis į sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistinius preparatus, kurie gali sukelti ūminį inkstų funkcijos sutrikimą (pvz., antihipertenzinius vaistinius preparatus, diuretikus ir NVNU), metforminu gydomiems pacientams reikia skirti atsargiai. Kiti pieno rūgšties acidozės rizikos veiksniai yra piktnaudžiavimas alkoholiu, kepenų funkcijos sutrikimas, nepakankamai kontroliuojamas diabetas, ketozė, ilgalaikis badavimas ir su hipoksija susijusios būklės, taip pat kartu vartojimas vaistinių preparatų, kurie gali sukelti pieno rūgšties acidozę (žr. 4.3 ir 4.5 skyrius).

Pacientus ir (arba) juos slaugančius asmenis reikia informuoti apie pieno rūgšties acidozės riziką. Pieno rūgšties acidozei būdingas acidozinis dusulys, pilvo skausmas, raumenų mėšlungis, astenija ir hipotermija, po kurių ištinka koma. Įtarus simptomus, pacientas turi nutraukti metformino vartojimą ir nedelsdamas kreiptis pagalbos į medikus. Diagnostiniai laboratorinių tyrimų duomenys yra sumažėjęs kraujo pH (< 7,35), padidėjusi laktatų koncentracija kraujo plazmoje (> 5 mmol/l) ir padidėjęs anijoninis tarpas bei laktatų / piruvato santykis.

Pacientai, kuriems diagnozuotos arba įtariamos mitochondrinės ligos

Pacientams, kuriems diagnozuotos mitochondrinės ligos, pvz., mitochondrinės encefalopatijos su pieno rūgšties acidoze ir į insultą panašiais epizodais (angl. *Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS*) sindromas ir iš motinos paveldėtas diabetas bei kurtumas (angl. *Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD*), metformino vartoti nerekomenduojama dėl pieno rūgšties acidozės paūmėjimo ir neurologinių komplikacijų, dėl kurių gali pasunkėti liga, rizikos.

Jei pavartojus metformino atsiranda požymių ir simptomų, būdingų *MELAS* sindromui arba *MIDD*, reikia nedelsiant nutraukti gydymą metforminu ir greitai atlikti diagnostinį įvertinimą.

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų skyrimas

Jodo turinčių kontrastinių medžiagų suleidus į kraujagysles, gali pasireikšti kontrastinių medžiagų sukeliamą nefropatiją, dėl to gali kauptis metforminas ir padidėti pieno rūgšties acidozės rizika. Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu metformino vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Inkstų funkcija

Prieš pradedant gydymą ir paskui reguliariai reikia vertinti GFG (žr. 4.2 skyrių). Metforminą draudžiama vartoti pacientams, kurių GFG < 30 ml/min., jo vartojimą reikia laikinai nutraukti, esant būklėms, kurios sutrikdo inkstų funkciją (žr. 4.3 skyrių).

Širdies funkcija

Pacientams, sergantiems širdies nepakankamumu, yra didesnis hipoksijos ir inkstų funkcijos sutrikimo pavojus. Pacientams, kuriems lėtinis širdies nepakankamumas yra stabilus, Jentaduetą galima vartoti reguliariai tikrinant širdies ir inkstų funkciją. Pacientams, kuriems yra ūminis ir nestabilus širdies nepakankamumas, Jentaduetą vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Operacija

Operacijos metu taikant bendrąją, spinalinę arba epidurinę nejautrą, metformino vartojimą reikia nutraukti. Gydytą galima atnaujinti praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po operacijos arba po maitinimo(si) per burną atnaujinimo ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją.

Senyvi žmonės

80 metų ir vyresnius pacientus reikia gydyti atsargiai (žr. 4.2 skyrių).

Pacientų, kurių 2 tipo cukrinis diabetas anksčiau buvo kontroliuojamas, klinikinės būklės pokytis

Kadangi Jentaduetą sudėtyje yra metformino, pacientus, kuriems 2 tipo cukrinį diabetą Jentaduetą anksčiau kontroliavo gerai, tačiau kuriems laboratorinių tyrimų duomenys nukrypo nuo normos arba atsirado klinikinių negalavimų (ypač neaiškių ir sunkiai nustatomų negalavimų), reikia tuoj pat ištirti, ar nėra ketoacidozės ar pieno rūgšties acidozės. Tyrimas turi apimti elektrolitų ir ketonų kiekio kraujyje, gliukozės kiekio kraujyje ir, jei reikia, kraujo pH, laktatų, piruvato ir metformino kiekio kraujyje tyrimus. Jeigu pasireiškia bet kurios rūšies acidozė, Jentaduetą vartojimą būtina tuoj pat nutraukti ir pradėti gydyti kitomis tinkamomis korekcinėmis priemonėmis.

Ūminis pankreatitas

DPP-4 inhibitorių vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito išsivystymo rizika. Linagliptiną vartojusiems pacientams stebėtas ūminis pankreatitas. Saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimo (CARMELINA), kurio stebėjimo laikotarpio mediana siekė 2,2 metų, metu gauta pranešimų apie nepriklausomai pripažintą ūminį pankreatitą, pasireiškusį 0,3 % pacientų, vartojusių linagliptiną, ir 0,1 % pacientų, vartojusių placebo. Įtarus, kad pankreatitas pasireiškė, Jentaduetą vartojimą reikia nutraukti; jei patvirtinama ūminio pankreatito diagnozė, negalima vėl pradėti vartoti Jentaduetą. Pacientus, kurie buvo sirgę pankreatitu, reikia gydyti atsargiai.

Pūslinis pemfigoidas

Linagliptiną vartojusiems pacientams stebėtas pūslinis pemfigoidas. CARMELINA tyrimo metu buvo gauta pranešimų apie pūslinį pemfigoidą, pasireiškusį 0,2 % pacientų, vartojusių linagliptiną; iš placebo vartojusių pacientų tokių pranešimų negauta. Jei įtariamas pūslinis pemfigoidas, Jentaduetą vartojimą reikia nutraukti.

Vitaminas B12

Metforminas gali sumažinti vitamino B12 koncentraciją. Vitamino B12 koncentracijos sumažėjimo rizika didėja didėjant metformino dozei, ilgėjant gydymo trukmei ir (arba) pacientams, kuriems yra vitamino B12 stoką sukeliančių rizikos veiksnių. Įtarus vitamino B12 stoką (pvz., anemiją arba neuropatiją), reikia stebėti vitamino B12 koncentraciją serume. Pacientams, kuriems yra vitamino B12 stokos rizikos veiksnių, gali reikėti periodiškai tikrinti vitamino B12 koncentraciją. Gydytą metforminu reikia tęsti tol, kol jis toleruojamas ir nėra kontraindikacijų, kartu taikant tinkamą korekcinį vitamino B12 stokos gydymą, vadovaujantis galiojančiomis klinikinėmis gairėmis.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau kiekvienos veikliosios medžiagos, t. y. linagliptino ir metformino, tokia sąveika tirta. Daugkartines linagliptino ir metformino dozes vartojant kartu, sveikų savanorių ir pacientų organizme linagliptino ar metformino farmakokinetika reikšmingai nekito.

Linagliptinas

Sąveikos tyrimai in vitro

Linagliptinas silpnai konkurenciniu būdu ir silpnai arba vidutiniškai nuo veikimo mechanizmo priklausomu būdu slopina CYP izofermentą CYP 3A4, tačiau kitų CYP izofermentų neslopina. CYP izofermentų linagliptinas neindukuoja.

Linagliptinas yra P glikoproteino substratas ir šiek tiek slopina digoksino pernašą, vykstančią tarpininkaujant P glikoproteinui. Remiantis šiais rezultatais bei vaistinių preparatų sąveikos tyrimais *in vivo*, manoma, kad linagliptino ir kitų P gp substratų sąveika pasireikšti neturėtų.

Sąveikos tyrimai in vivo

Kitų vaistinių preparatų poveikis linagliptinui

Toliau pateikti klinikiniai duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingos sąveikos su kartu vartojamais vaistiniais preparatais rizika yra maža.

Metforminas

Sveikų tiriamųjų, kartu su daugkartinėmis tris kartus per parą geriamomis 850 mg metformino hidrochlorido dozėmis vartojusių 10 mg linagliptino dozę kartą per parą, organizme kliniškai reikšmingai linagliptino farmakokinetika nekito.

Sulfonilurėjos dariniai

5 mg linagliptino farmakokinetikos tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, kartu pavartota viena 1,75 mg glibenklamido (gliburido) dozė nepakeitė.

Ritonaviras

Vieną 5 mg linagliptino dozę išgėrus kartu su stipriai P glikoproteiną ir CYP 3A4 slopinančio ritonaviro daugkartine per burną vartojama 200 mg doze, linagliptino AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug du ir tris kartus. Neprisijungusio linagliptino koncentracija, kuri gydymo terapine doze metu paprastai būna mažesnė negu 1 %, po pavartojimo kartu su ritonaviru padidėjo 4-5 kartus. Linagliptino pusiausvyrinės koncentracijos kraujo plazmoje modeliavimas, kai kartu vartojama arba nevartojama ritonaviro, rodo, kad ekspozicijos padidėjimas nėra susijęs su kaupimosi padidėjimu. Nustatyti linagliptino farmakokinetikos pokyčiai kliniškai reikšmingais nelaikomi. Taigi kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais P glikoproteino ar CYP 3A4 inhibitoriais pasireikšti neturėtų.

Rifampicinas

Daugkartinis linagliptino 5 mg dozės vartojimas kartu su stipriai P glikoproteiną ir CYP 3A4 indukuojančiu rifampicinu lėmė linagliptino AUC tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, sumažėjimą ir C_{max} sumažėjimą atitinkamai 39,6 % ir 43,8 % bei DPP-4 slopinimo tuo metu, kai koncentracija mažiausia, sumažėjimą maždaug 30 %. Taigi visas linagliptino, vartojamo kartu su stipriai veikiančiais P gp induktoriais, veiksmingumas gali nepasireikšti, ypač ilgalaikio vartojimo metu. Derinimas su kitais stipriai veikiančiais P glikoproteino ir CYP 3A4 induktoriais, tokiais kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ar fenitoinas, nebuvo tirtas.

Linagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Klinikinių tyrimų, kurie aprašyti toliau, metu kliniškai reikšmingo poveikio metformino, gliburido, simvastatino, varfarino, digoksino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai linagliptinas nedarė. Tai rodo, kad *in vivo* jo polinkis į sąveiką su CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2C8, P glikoproteino bei organinių katijonų nešiklių (OKN) substratais yra mažas.

Metforminas

Daugkartinį 10 mg linagliptino paros dozių vartojimas kartu su OKN substrato metformino hidrochlorido 850 mg doze reikšmingo poveikio metformino farmakokinetikai sveikų tiriamųjų organizme nedarė. Taigi linagliptinas pernašos, vykstančios tarpininkaujant OKN, neslopina.

Sulfonilurėjos dariniai

Kartu su daugkartinėmis per burną vartojamomis 5 mg linagliptino dozėmis išgėrus vieną 1,75 mg glibenklamido (gliburido) dozę, pasireiškė glibenklamido tiek AUC, tiek C_{max} kliniškai nereikšmingas (14 %) sumažėjimas. Kadangi glibenklamidą metabolizuoja visų pirma CYP 2C9, gauti duomenys paremia išvadą, kad linagliptinas nėra CYP 2C9 inhibitorius. Kliniškai reikšmingos sąveikos su kitais sulfonilurėjos dariniais (pvz., glipizidu, tolbutamidu ar glimepiridu), kurių, kaip ir glibenklamido, eliminacija priklauso daugiausia nuo CYP 2C9, neturėtų pasireikšti.

Digoksinas

Sveikų tiriamųjų, daugkartines 5 mg linagliptino paros dozes vartojusių kartu su daugkartinėmis 0,25 mg digoksino dozėmis, organizme poveikio digoksino farmakokinetikai nepasireiškė. Vadinasi, *in vivo* linagliptinas pernašos, vykstančios tarpininkaujant P glikoproteinui, neslopina.

Varfarinas

Daugkartinės 5 mg linagliptino paros dozės vienos CYP 2C9 substrato S(-) ar R(+) varfarino dozės farmakokinetikos nekeitė.

Simvastatinas

Sveikų tiriamųjų organizme daugkartinės linagliptino paros dozės poveikis jautraus CYP 3A4 substrato simvastatino farmakokinetikai tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, buvo minimalus. 6 paros vartojus didesnę už terapinę, t. y. 10 mg, linagliptino paros dozę kartu su 40 mg simvastatino paros doze, simvastatino AUC kraujo plazmoje padidėjo 34 %, o C_{max} kraujo plazmoje – 10 %.

Geriamieji kontraceptikai

Kartu su 5 mg linagliptino doze vartojamų levonorgestrelio ar etinilestradiolio farmakokinetika tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, nekito.

Metforminas

Deriniai, kuriais gydyti reikia atsargiai

Gliukokortikoidams (vartojamiems sisteminiu būdu ir vietiškai), beta-2 agonistams ir diuretikams yra būdingas vidinis hiperglikemiją sukeliantis aktyvumas. Apie tai pacientus reikia informuoti ir dažniau jiems matuoti gliukozės kiekį kraujyje, ypač gydymo minėtais vaistiniais preparatais pradžioje. Jei būtina, gydymo kitokiais vaistiniais preparatais metu ir po jų vartojimo nutraukimo antihiperglikeminių vaistinių preparatų dozę reikia keisti.

Kai kurie vaistiniai preparatai gali neigiamai veikti inkstų funkciją ir gali didinti pieno rūgšties acidozės riziką, pvz., NVNU, įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės (COX) II inhibitorius, AKF inhibitoriai, angiotenzino II receptorių blokatoriai ir diuretikai, ypač kilpiniai diuretikai. Pradedant vartoti arba vartojant tokius vaistinius preparatus kartu su metforminu, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją.

Organinių katijonų nešikliai (OKN)

Metforminas yra abiejų nešiklių – OKN1 ir OKN2 – substratas. Metformino skiriant kartu su

- OKN1 inhibitoriais (pvz., verapamilu), gali sumažėti metformino veiksmingumas;
- OKN1 induktoriais (pvz., rifampicinu), gali sustiprėti metformino absorbcija virškinimo trakte ir padidėti veiksmingumas;
- OKN2 inhibitoriais (pvz., cimetidinu, dolutegraviru, ranolazinu, trimetoprimu, vandetanibu, izavukonazolu), gali susilpnėti metformino eliminacija per inkstus ir dėl to padidėti metformino koncentracija kraujo plazmoje;
- abiejų nešiklių – OKN1 ir OKN2 – inhibitoriais (pvz., krizotinibu, olaparibu), gali pasikeisti metformino veiksmingumas ir eliminacija per inkstus.

Taigi šių vaistinių preparatų skiriant kartu su metforminu, patariama būti atsargiems, nes gali padidėti metformino koncentracija kraujo plazmoje, ypač pacientams, kurių sutrikusi inkstų funkcija. Jei reikia, galima apsvarstyti metformino dozės koregavimą, nes OKN inhibitoriai ir (arba) induktoriai gali pakeisti metformino veiksmingumą.

Kartu vartoti nerekomenduojama

Alkoholis

Intoksikacija alkoholiu yra susijusi su padidėjusia pieno rūgšties acidozės rizika, ypač badavimo, prastos mitybos ar kepenų funkcijos sutrikimo atvejais.

Jodo turinčios kontrastinės medžiagos

Prieš vizualizacijos procedūrą arba jos metu Jentaduetą vartojimą reikia nutraukti. Vėl vartoti galima tik praėjus ne mažiau kaip 48 valandoms po procedūros ir tik jei buvo atlikti tyrimai, kurie parodė stabilią inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Linagliptino vartojimas nėštumo metu netirtas. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Riboti duomenys rodo, kad metformino vartojimas nėštumo metu nėra susijęs su įgimtų formavimosi ydų rizikos padidėjimu. Tyrimai su gyvūnais kenksmingo toksinio metformino poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

Ikiklininiai poveikio reprodukcijai tyrimai adityvaus teratogeninio poveikio, priskirtino linagliptino vartojimui kartu su metforminu, nerodo.

Jentaduetą nėštumo metu neturi būti vartojamas. Jeigu pacientė planuoja pastoti arba tampa nėščia, gydymą Jentaduetą reikia kuo greičiau nutraukti ir keisti insulinu, kad sumažėtų vaisiaus formavimosi ydų, susijusių su nenormaliu gliukozės kiekiu kraujyje, rizika.

Žindymas

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė, kad metformino ir linagliptino išsiskiria į žindančių žiurkių pieną. Nedidelis metformino kiekis išsiskiria į gydomų moterų pieną. Nežinoma, ar linagliptino išsiskiria į gydomų moterų pieną. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Jentaduetą.

Vaisingumas

Jentaduetą poveikis žmogaus vaisingumui netirtas. Žiurkių patinų ir patelių vaisingumui linagliptinas nepageidaujamo poveikio nedarė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Jentaduetą gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Vis dėlto pacientus reikia įspėti apie hipoglikemijos riziką tuo atveju, jeigu Jentaduetą vartojama kartu su kitokiais antidiabetiniais vaistiniais preparatais, sukeliančiais hipoglikemiją (pvz., sulfonilurėjos dariniais).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Du kartus per parą vartojamos linagliptino 2,5 mg dozės (arba bioekvivalentiškos kartą per parą geriamos 5 mg dozės) derinio su metforminu saugumas buvo vertintas daugiau negu 6 800 pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu. Placebu kontroliuojamų tyrimų metu daugiau negu 1 800 pacientų buvo gydomi terapine linagliptino doze, t. y. arba du kartus per parą vartojama 2,5 mg linagliptino doze, arba bioekvivalentiška kartą per parą vartojama 5 mg linagliptino doze, ir kartu metforminu $\geq 12/24$ savaites.

Septynių placebo kontroliuojamų tyrimų bendros analizės duomenimis, pacientams, gydytiems placebo ir metformino deriniu, bendras nepageidujamų reiškinių dažnis buvo panašus į dažnį pacientams, kurie 2,5 mg linagliptino dozę vartojo kartu su metforminu (atitinkamai 54,3 % ir 49,0 %). Gydymo nutraukimo dėl nepageidujamų reakcijų dažnis pacientams, gydomiems placebo ir metformino deriniu, ir pacientams, gydytiems linagliptino ir metformino deriniu, buvo panašus (atitinkamai 3,8 % ir 2,9 %).

Dažniausia linagliptino ir metformino derinio sukelta nepageidujama reakcija buvo viduriavimas (1,6 % pacientų), kurio dažnis buvo panašus į metformino ir placebo derinio sukelimą (2,4 % pacientų).

Jentaduetą vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu, gali pasireikšti hipoglikemija (≥ 1 atvejis 10 pacientų).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos visų klinikinių tyrimų metu skiriant linagliptino derinį su metforminu ar skiriant atskirus komponentus pavieniui (linaglipiną arba metforminą) klinikinių tyrimų metu arba poregistraciniu laikotarpiu, yra išvardytos toliau pagal organų sistemų klases.

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias anksčiau pranešta vartojant vieną iš atskirų veikliųjų medžiagų, gali pasireikšti ir vartojant Jentaduetą, nors jų nebuvo stebėta šio vaistinio preparato klinikinių tyrimų metu.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir absoliutų dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vien linagliptiną ir metforminą (kaip atskirus komponentus pavieniui arba kaip derinį) ar kaip gydymo kitais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto papildymą vartojantiems pacientams klinikinių tyrimų bei poregistraciniu laikotarpiu

Organų sistemų klasė Nepageidaujama reakcija	Nepageidaujamos reakcijos dažnis
Infekcijos ir infestacijos	
Nazofaringitas	nedažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	
Padidėjęs jautrumas (pvz., bronchų hiperaktyvumas)	nedažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Hipoglikemija ¹	labai dažnas
Pieno rūgšties acidozė [§]	labai retas
Vitamino B12 sumažėjimas / stoka ^{§, †}	dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	
Skonio sutrikimas [§]	dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Kosulys	nedažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Apetito sumažėjimas	nedažnas
Viduriavimas	dažnas
Pykinimas	dažnas
Pankreatitas	retas [#]
Vėmimas	nedažnas
Vidurių užkietėjimas ²	nedažnas
Pilvo skausmas [§]	labai dažnas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Kepenų funkcijos sutrikimai ²	nedažnas
Hepatitas [§]	labai retas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Angioneurozinė edema	retas
Dilgėlinė	retas
Eritema [§]	labai retas
Išbėrimas	nedažnas
Niežulys	nedažnas
Pūslinis pemfigoidas	retas [#]
Tyrimai	
Amilazės aktyvumo padidėjimas	nedažnas
Lipazės aktyvumo padidėjimas*	dažnas

* Remiantis klinikinių tyrimų metu pastebėtu lipazės aktyvumo padidėjimu $> 3 \times \text{VNR}$

Remiantis *Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimu (CARMELINA)*, išsamiau žr. toliau

§ Nepageidaujamos reakcijos nustatytos taikant monoterapiją metforminu. Papildomos informacijos pateikta metformino preparato charakteristikų santraukoje

† Žr. 4.4 skyrių

¹ Nepageidaujama reakcija, stebėta skiriant Jentadueto derinį su sulfonilurėjos dariniu

² Nepageidaujama reakcija, stebėta skiriant Jentadueto derinį su insulinu

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipoglikemija

Viename tyrime linagliptinas buvo skiriamas kaip papildymas prie metformino ir sulfonilurėjos. Skiriant linagliptiną ir metforminą kartu su sulfonilurėjos dariniu, dažniausias nepageidaujamas

reiškinys buvo hipoglikemija (linagliptinas su metforminu ir su sulfonilurėjos dariniu – 23,9 %, o placebo su metforminu ir su sulfonilurėjos dariniu – 16 %).

Skiriant linagliptiną su metforminu kartu su insulinu, dažniausias nepageidaujamas reiškinys buvo hipoglikemija, bet ji pasireiškė panašiu dažniu, kaip ir skiriant placebo su metforminu kartu su insulinu (linagliptino su metforminu ir su insulinu grupėje – 29,5 %, o placebo su metforminu ir su insulinu grupėje – 30,9 %). Sunkių epizodų (kai reikėjo pagalbos) buvo nedaug (atitinkamai 1,5 % ir 0,9 %).

Kitos nepageidaujamos reakcijos

Virškinimo trakto sutrikimai, pvz., pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir apetito sumažėjimas bei pilvo skausmas dažniausiai pasireiškė gydymo Jentadueto ar metformino hidrochloridu pradžioje ir dažniausiai išnyko savaime. Šio poveikio profilaktikai rekomenduojama gerti Jentadueto valgio metu arba po valgio. Vaistinio preparato toleravimą virškinimo trakte gali pagerinti ir lėtas metformino hidrochlorido dozės didinimas.

Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimas (CARMELINA)

CARMELINA tyrimo metu buvo vertinamas linagliptino saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams, palyginti su placebo, pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu ir turintiems padidintą su širdies ir kraujagyslių sistema (ŠKS) susijusią riziką, kurią parodė nustatyta makrovaskulinė arba inkstų liga anamnezėje (žr. 5.1 skyrių). Šiame tyrime dalyvavo 3 494 pacientai, kurie buvo gydomi linagliptinu (5 mg), ir 3 485 pacientai, gydyti placebo. Abu gydymo režimai buvo skiriami papildomai prie standartinio gydymo, taikomo atsižvelgiant į regionui nustatytą HbA_{1c} normą ir su ŠKS susijusius rizikos veiksnius. Bendrasis nepageidaujamų reiškinių ir sunkių nepageidaujamų reiškinių, pasireiškusių linagliptiną vartojusiems pacientams, dažnis buvo panašus į pacientų, vartojusių placebo. Šiuo tyrimu gauti saugumo duomenys atitiko anksčiau nustatytą linagliptino saugumo profilį.

Iš gydytos populiacijos gauta pranešimų apie sunkius hipoglikemijos atvejus (kai reikėjo pagalbos), kurie pasireiškė 3 % pacientų, vartojusių linagliptiną, ir 3,1 % pacientų, vartojusių placebo. Pacientams, pradinio vertinimo metu vartojusiems sulfonilurėją darinį, sunkios hipoglikemijos dažnis siekė 2 % linagliptino grupėje ir 1,7 % placebo grupėje. Pacientams, pradinio vertinimo metu vartojusiems insuliną, sunkios hipoglikemijos dažnis siekė 4,4 % linagliptino grupėje ir 4,9 % placebo grupėje.

Per visą tyrimo stebėjimo laikotarpį gauta pranešimų apie ūminį pankreatitą (įvertinimą atliko nepriklausomas vertinimo komitetas), pasireiškusių 0,3 % pacientų, vartojusių linagliptiną, ir 0,1 % pacientų, vartojusių placebo.

Tyrimo CARMELINA metu gauta pranešimų apie pūslinį pemfigoidą, pasireiškusių 0,2 % pacientų, vartojusių linagliptiną; iš placebo vartojusių pacientų tokių pranešimų negauta.

Vaikų populiacija

Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 2 tipo cukriniu diabetu sergantys 10-17 metų pacientai vaikai, metu linagliptino saugumo duomenys iš esmės buvo panašūs į stebėtus suaugusiųjų populiacijoje.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Linagliptinas

Kontroliuojamų klinikinių tyrimų su sveikais žmonėmis metu vartojant vieną ne didesnę kaip 600 mg linagliptino dozę (ji yra 120 kartų didesnė už rekomenduojamą dozę), su doze susijusių nepageidaujamų reiškinių padidėjimo nenustatyta. Didesnių negu 600 mg dozių vartojimo žmogui patirties nėra.

Metforminas

Išgerta ne didesnė kaip 85 g metformino hidrochlorido dozė hipoglikemijos nesukėlė, tačiau tokiomis aplinkybėmis pasireiškė pieno rūgšties acidozė. Didelis metformino hidrochlorido perdozavimas arba lydinti rizika gali lemti pieno rūgšties acidozė. Pieno rūgšties acidozė yra kritiškas sutrikimas ir jį būtina gydyti ligoninėje. Veiksmingiausias metodas laktatui ir metformino hidrochloridui iš organizmo šalinti yra hemodializė.

Gydymas

Perdozavimo atveju reikia imtis įprastinių palaikomųjų gydymo priemonių, pvz., pašalinti iš skrandžio neabsorbuotą vaistinio preparato dalį, pradėti klinikinę stebėseną, prireikus imtis klinikinių gydymo priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai cukriniam diabetui gydyti, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas – A10BD11.

Jentadueto sudėtyje yra du antihiperглиkeminiai vaistiniai preparatai: dipeptidilpeptidazės 4 (DPP-4) inhibitorius linagliptinas ir biguanidų klasės vaistinis preparatas metformino hidrochloridas, kurie papildydami vienas kito veikimo mechanizmą, gerina gliukemijos kontrolę 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams.

Linagliptinas

Veikimo mechanizmas

Linagliptinas yra fermento DPP-4 (dipeptidilpeptidazės 4), kuris dalyvauja inaktyvuojant hormonus inkretinus GLP-1 (į gliukagoną panašų peptidą 1) ir GIP (nuo gliukozės priklausomą insulinotropinį polipeptidą), inhibitorius. Šiuos hormonus DPP-4 fermentas greitai suskaldo. Abu hormonai inkretinai dalyvauja gliukozės homeostazės fiziologinėje reguliacijoje. Šiek tiek inkretinų išskiriama per visą dieną, pavalgius jų kiekis tučtuojau padidėja. GLP-1 ir GIP didina insulino biosintezę kasos beta ląstelėse ir išskyrimą iš jų tiek esant normaliam, tiek padėjusiam gliukozės kiekiui kraujyje. Be to, GLP-1 mažina gliukagono išsiskyrimą iš kasos alfa ląstelių, todėl mažėja gliukozės gamyba kepenyse. Linagliptinas labai veiksmingai laikinai prisijungia prie DPP-4 ir tai lemia aktyvių inkretinų kiekio nepertraukiamą ir ilgalaikį padidėjimą. Linagliptinas, priklausomai nuo gliukozės kiekio, insulino sekreciją didina, o gliukagono sekreciją mažina, dėl to pagerėja visa gliukozės homeostazė. Prie DPP-4 linagliptinas prisijungia selektyviai, *in vitro* šiam fermentui jo selektyvumas yra > 10 000 kartų didesnis negu DPP-8 ar DPP-9.

Metforminas

Veikimo mechanizmas

Metformino hidrochloridas yra biguanidas, kuriam būdingas antihiperглиkeminis poveikis, mažinantis tiek bazinį, tiek po valgio padidėjusį gliukozės kiekį kraujo plazmoje. Insulino sekrecijos jis nestimuliuoja, todėl hipoglikemijos nesukelia.

Metformino hidrochlorido veikimo mechanizmai gali būti 3:

- (1) gliukozės gamybos kepenyse mažinimas dėl gliukoneogenezės ir glikogenolizės slopinimo;
- (2) raumenų jautrumo insulinui didinimas, gliukozės pasisavinimo ir sunaudojimo periferijoje gerinimas;
- (3) gliukozės absorbcijos žarnyne uždelsimas.

Metformino hidrochloridas stimuliuoja glikogeno sintezę ląstelėse, veikdamas glikogeno sintezę. Metformino hidrochloridas padidina visų iki šiol žinomų gliukozės nešiklių per membraną (GLUT) pernašos gebą.

Žmogaus organizme metformino hidrochloridas daro palankų poveikį lipidų metabolizmui nepriklausomai nuo poveikio glikemijai. Tai buvo įrodyta kontroliuojamais vidutinės trukmės ir ilgalaikiais klinikiniais tyrimais, kurių metu buvo vartojama terapinė dozė: metformino hidrochloridas sumažino bendro cholesterolio, MTL cholesterolio ir trigliceridų kiekį kraujyje.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Taikomo gydymo metforminu papildymas linagliptinu

Linagliptino, vartojamo kartu su metforminu, veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems glikemiją monoterapija metforminu kontroliavo nepakankamai, buvo vertinami 24 savaičių dvigubai aklų, placebo kontroliuojamu tyrimu. Taikomą gydymą metforminu papildžius linagliptinu, reikšmingai pakito HbA_{1c} kiekis (-0,64 %, palyginti su placebo vartojusių grupe), palyginti su pradiniu 8 % HbA_{1c} kiekiu. Be to, gydant linagliptinu, palyginti su placebo, reikšmingai pakito gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (GPN), t. y. -21,1 mg/dl, bei antrą valandą po valgio (GPPV), t. y. -67,1 mg/dl, ir didesnė pacientų dalis pasiekė tikslinį HbA_{1c} kiekį, t. y. < 7 % (iš vartojusių linagliptino – 28,3 %, iš vartojusių placebo –11,4 %). Linagliptinu gydytiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus į dažnį placebo vartojusiems pacientams. Tiriamųjų kūno svoris tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

24 savaičių placebo kontroliuojamo pradinio gydymo faktorialaus tyrimo metu gydymas 2 kartus per parą geriama 2,5 mg linagliptino doze kartu su metforminu (po 500 mg arba 1 000 mg 2 kartus per parą) reikšmingai pagerino glikemijos parametrus, palyginti su monoterapija bet kuriuo iš šių vaistinių preparatų, žr. 3-iają lentelę (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 8,65 %).

3 lentelė. Glikemijos parametrai vien linagliptinu, vien metforminu arba abiejų šių vaistinių preparatų deriniu gydytiems 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, kuriems gydymas dieta ir fiziniu krūviu glikemiją kontroliavo nepakankamai, paskutinio apsilankymo pas gydytoją metu (24 tyrimo savaitę)

	Placebas	Linagliptinas 5 mg kartą per parą ¹	Metformino HCl 500 mg 2 kartus per parą	Linagliptinas 2,5 mg 2 kartus per parą ¹ + metformino HCl 500 mg 2 kartus per parą	Metformino HCl 1 000 mg 2 kartus per parą	Linagliptinas 2,5 mg 2 kartus per parą ¹ + metformino HCl 1 000 mg 2 kartus per parą
HbA_{1c} (%)						
Pacientų skaičius	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Pradinis (vidurkis)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Pokytis, palyginti su pradiniu (pritaikytas vidurkis)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Skirtumas, palyginti su placebo grupės (pritaikytas vidurkis) (95 % PI)	--	-0,6 (-0,9, -0,3)	-0,8 (-1, -0,5)	-1,3 (-1,6, -1,1)	-1,2 (-1,5, -0,9)	-1,7 (-2, -1,4)
Pacientai (n, %), kurių HbA _{1c} kiekis tapo < 7 %	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacientai (%) gydyti skubiosios pagalbos vaistiniais preparatais	29,2	11,1	13,5	7,3	8	4,3
GPN (mg/dl)						
Pacientų skaičius	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Pradinis (vidurkis)	203	195	191	199	191	196
Pokytis, palyginti su pradiniu (pritaikytas vidurkis)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Skirtumas, palyginti su placebo grupės (pritaikytas vidurkis) (95 % PI)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Bendra linagliptino paros dozė 5 mg

Vidutinis HbA_{1c} kiekis, palyginti su pradiniu, paprastai daugiau sumažėjo tiems pacientams, kurių pradinis HbA_{1c} kiekis buvo didesnis. Poveikis lipidų kiekiui kraujyje paprastai buvo neutralus.

Linagliptino ir metformino deriniu gydomų pacientų kūno svoris sumažėjo panašiai, kaip pacientų, vartojančių vien metformino arba placebo. Pacientų, gydomų vien linagliptinu, kūno svoris, palyginti su pradiniu, nekito. Hipoglikemijos dažnis visų grupių pacientams buvo panašus (gydytiems placebo – 1,4 %, gydytiems 5 mg linagliptino doze – 0 %, gydytiems metforminu – 2,1 %, gydytiems du kartus per parą vartojamu 2,5 mg linagliptino dozės deriniu su metforminu – 1,4 %).

Gydymo 2 kartus per parą vartojama 2,5 mg linagliptino doze, palyginti su gydymu kartą per parą vartojama 5 mg linagliptino doze kartu su metforminu, veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems monoterapija metforminu glikemiją kontroliavo nepakankamai, buvo vertinami 12 savaičių dvigubai aklų, placebo kontroliuojamu tyrimu. Palyginti su placebo, kartą per parą vartojama 5 mg linagliptino dozė ir 2 kartus per parą vartojama 2,5 mg linagliptino dozė sukėlė panašų (PI: -0,07; 0,19) reikšmingą HbA_{1c} kiekio sumažėjimą: -0,8 % (kai pradinis kiekis buvo 7,98 %) ir -0,74 % (kai pradinis kiekis buvo 7,96 %). Linagliptinu gydytiems pacientams hipoglikemijos dažnis buvo panašus į placebo sukeliamą dažnį. Tiriamųjų kūno svoris tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

Taikomo gydymo metforminu ir sulfonilurėjos dariniu papildymas linagliptinu

Gydymo linagliptino 5 mg paros doze, palyginti su placebo, veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems gydymas metformino ir sulfonilurėjos dariniu nebuvo pakankamai veiksmingas, buvo tirtas placebo kontroliuojamo 24 savaičių trukmės tyrimo metu. Linagliptinas sukėlė reikšmingą HbA_{1c} kiekio pokytį (-0,62 %, palyginti su placebo sukeliamu), kai vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 8,14 %. Be to, gydant linagliptinu, reikšmingai didesnė pacientų dalis pasiekė tikslinį HbA_{1c} kiekį, t. y. < 7 % (iš vartojusių linagliptino – 31,2 %, iš vartojusių placebo – 9,2 %) ir gliukozės kiekis kraujo plazmoje nevalgius (GPN) sumažėjo -12,7 mg/dl, palyginti su placebo. Tiriamųjų kūno svoris tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

Gydymo metformino ir empagliflozino deriniu papildymas linagliptinu

Nepakankamai kontroliuojamiems metforminu ir empagliflozinu (10 mg (n = 247) ar 25 mg (n = 217)) pacientams 24 savaičių gydymas papildžius 5 mg linagliptino sąlygojo koreguoto HbA_{1c} vidurkio sumažėjimą nuo pradinio lygio atitinkamai -0,53 % (reikšmingai skyrėsi nuo papildymo placebo -0,32 % (95 % PI -0,52, -0,13) ir -0,58 % (reikšmingai skyrėsi nuo papildymo placebo -0,47 % (95 % PI -0,66, -0,28)). Tikslinį HbA_{1c} < 7 % lygį pasiekė statistiškai reikšmingai didesnė dalis pacientų, kurių pradinis HbA_{1c} buvo ≥ 7,0 % ir kurie buvo gydyti 5 mg linagliptino, palyginti su placebo.

Gydymas linagliptinu derinyje su metforminu ir insulinu

Linagliptino (5 mg kartą per parą) veiksmingumas ir saugumas tuo atveju, kai juo buvo papildytas gydymas insulinu, vartojamu kartu su metforminu arba be jo, buvo vertinamas 24 savaičių placebo kontroliuojamu tyrimu. Šio tyrimo metu metformino ir insulino deriniu buvo gydomi 83 % pacientų. Šio pogrupio pacientams linagliptinas, derinamas su metforminu ir insulinu, palyginti su placebo, derinamu su metforminu ir insulinu, reikšmingai pagerino HbA_{1c} kiekį: koreguotas vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 8,28 %), buvo -0,68 % (PI: -0,78; -0,57). Nė vienos grupės pacientų kūno svoris reikšmingai nekito, palyginti su pradiniu.

Taikomo gydymo metforminu papildymas linagliptinu arba glimepiridu (24 mėnesių tyrimo duomenys)

Tyrimo, kuriuo buvo lyginamas taikomo gydymo metforminu papildymo linagliptino 5 mg paros doze arba glimepiridu (vidutinė dozė 3 mg) veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems monoterapija metforminu glikemiją kontroliavo nepakankamai, metu linagliptinu gydomiems pacientams vidutinio HbA_{1c} kiekio sumažėjimas buvo -0,16 % (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 7,69 %), glimepiridu gydomiems pacientams – -0,36 % (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 7,69 %), vidutinis gydymo skirtumas – 0,2 % (97,5 % PI: 0,09; 0,299). Linagliptinu gydomos grupės pacientams hipoglikemijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis (7,5 %) negu glimepiridu gydomos grupės pacientams (36,1 %). Linagliptinu gydomų pacientų vidutinis kūno svoris, palyginti su pradiniu, reikšmingai sumažėjo, glimepiridu gydomų pacientų – reikšmingi padidėjo (atitinkamai -1,39 kg ir +1,29 kg).

Gydymo papildymas linagliptinu senyviems (≥ 70 metų) žmonėms, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu

Linagliptino veiksmingumas ir saugumas 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems senyviems (≥ 70 metų) žmonėms buvo vertinamas 24 savaičių trukmės dvigubai aklu tyrimu. Foninis gydymas buvo taikomas metforminu ir (arba) sulfonilurėjos dariniu ir (arba) insulinu. Foniniam antidiabetiniam gydymui vartojamos dozės pirmųjų 12 gydymo savaičių laikotarpiu buvo stabilios, po to buvo leidžiama jas koreguoti. Linagliptinas reikšmingai pagerino HbA_{1c} kiekį (-0,64 % pokytis, palyginti su placebo sukeltu, po 24 gydymo savaičių), kai vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 7,8 %. Be to, linagliptinas, palyginti su placebo, reikšmingai pagerino gliukozės kiekį kraujo plazmoje nevalgius (GPN). Tiriamųjų kūno svoris tarp grupių reikšmingai nesiskyrė.

2 tipo cukriniu diabetu sergančių senyvų (≥ 70 metų) pacientų (n = 183), kuriems buvo taikomas foninis gydymas metforminu ir baziniu insulinu, bendros analizės duomenimis, linagliptino derinys su metforminu ir insulinu, palyginti su placebo deriniu su metforminu ir insulinu, reikšmingai pagerino HbA_{1c} parametrus: koreguotas vidutinis pokytis, palyginti su pradiniu (vidutinis pradinis HbA_{1c} kiekis: 8,13 %), buvo -0,81 % (PI: -1,01; -0,61).

Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimas (CARMELINA)

CARMELINA buvo atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 6 979 pacientai, sergantys 2 tipo diabetu ir turintys padidintą su ŠKS susijusią riziką, kurią parodė nustatyta makrovaskulinė arba inkstų liga anamnezėje. Pacientai vartojo 5 mg linagliptino (3 494) arba placebo (3 485), šiuos vaistinius preparatus skiriant papildomai prie standartinio gydymo, taikomo atsižvelgiant į regionui nustatytą HbA_{1c} normą, su ŠKS susijusius rizikos veiksnius ir inkstų ligą. Tyrimo populiaciją sudarė 1 211 (17,4 %) pacientų, kurių amžius buvo ≥ 75 metų, ir 4 348 (62,3 %) pacientai, kurių sutrikusi inkstų funkcija. Maždaug 19 % populiacijos aGFG buvo nuo ≥ 45 iki < 60 ml/min./1,73 m², 28 % populiacijos aGFG buvo nuo ≥ 30 iki < 45 ml/min./1,73 m², o 15 % aGFG buvo < 30 ml/min./1,73 m². HbA_{1c} vidurkis pradinio vertinimo metu siekė 8 %.

Tyrimas buvo skirtas įrodyti ne prastesnį rezultatą, vertinant pagal pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį (poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai), kurią sudarė pirmasis mirties dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis, atvejis, arba nemirtinas miokardo infarktas (MI), arba nemirtinas insultas (3 kriterijų didieji nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai [angl. 3-point major adverse cardiovascular events, 3P-MACE]). Poveikio inkstams sudėtinė vertinamoji baigtis apibūdinta kaip mirtis dėl inkstų ligos, ilgalaikė galutinės stadijos inkstų liga arba ilgalaikis aGFG sumažėjimas 40 % arba daugiau.

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana 2,2 metų, linagliptinas, juo papildant standartinį gydymą, pagrindinių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių arba su inkstais susijusių išeičių rizikos nedidino. Lyginant su standartiniu 2 tipo cukrinio diabeto gydymu be linagliptino, hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos, kuri buvo papildoma vertinamoji baigtis (įvertinimą atliko nepriklausomas vertinimo komitetas), padidėjimo nepastebėta (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. Su širdimi ir kraujagyslėmis bei inkstais susijusios išeitys pagal gydymo grupę CARMELINA tyrimo metu

	Linagliptinas 5 mg		Placebas		Rizikos santykis
	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	(95 % PI)
Pacientų skaičius	3 494		3 485		
Pirminis ŠKS sudėtinis kriterijus (mirtis dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis, nemirtinas MI, nemirtinas insultas)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Antrinis inkstų sudėtinis kriterijus (su inkstais susijusi mirtis, GILS, ilgalaikis 40 % aGFG sumažėjimas)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mirštamumas dėl bet kurios priežasties	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48	0,98 (0,84; 1,13)
Mirtis dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo	209 (6)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,9 (0,74; 1,08)

* SPM = sutartiniai pacientų metai

** Neprastesnio rezultato testas, skirtas parodyti, kad viršutinė 95 % PI rizikos santykio riba yra mažesnė kaip 1,3

Analizuojant albuminurijos progresavimą (pokyti iš normoalbuminurijos į mikroalbuminuriją ar makroalbuminuriją arba iš mikroalbuminurijos į makroalbuminuriją), apskaičiuotas rizikos santykis siekė 0,86 (95 % PI 0,78; 0,95) linagliptiną lyginant su placebo.

Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (CAROLINA)

CAROLINA buvo atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 6 033 pacientai, sergantys ankstyvuoju 2 tipo cukriniu diabetu ir turintys padidintą su ŠKS susijusią riziką arba nustatytą komplikaciją. Pacientai vartojo 5 mg linagliptino (3 023) arba 1-4 mg glimepirido (3 010), šiuos vaistinius preparatus skiriant papildomai prie standartinio gydymo (įskaitant foninį gydymą metforminu, kuris taikytas 83 % pacientų), taikomo atsižvelgiant į regionui nustatytą HbA_{1c} normą ir su ŠKS susijusius rizikos veiksnius. Tyrimo populiacijos amžiaus vidurkis siekė 64 metus ir tyrime dalyvavo 2 030 (34 %) pacientų, kurių amžius buvo ≥ 70 metų. Tyrimo populiaciją sudarė 2 089 (35 %) pacientai, sirgę širdies ir kraujagyslių liga, ir 1 130 (19 %) pacientų, kurių sutrikusi inkstų funkcija (aGFG < 60 ml/min./1,73 m² pradinio vertinimo metu). HbA_{1c} vidurkis pradinio vertinimo metu siekė 7,15 %.

Tyrimas buvo skirtas įrodyti ne prastesnį rezultatą, vertinant pagal pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį (poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai), kurią sudarė pirmasis mirties dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis, atvejis, arba nemirtinas miokardo infarktas (MI), arba nemirtinas insultas (3P-MACE).

Po stebėjimo laikotarpio, kurio mediana buvo 6,25 metų, linagliptinas, jo skiriant papildomai prie standartinio gydymo, pagrindinių nepageidaujamų širdies ir kraujagyslių reiškinių rizikos (5 lentelė), palyginti su glimepiridu, nedidino. Nuoseklūs rezultatai gauti nepriklausomai nuo to, ar pacientai vartojo metforminą, ar ne.

5 lentelė. Pagrindiniai nepageidaujami širdies ir kraujagyslių reiškiniai (MACE) ir mirštamumas pagal gydymo grupę CAROLINA tyrimo metu

	Linagliptinas 5 mg		Glimepiridas (1-4 mg)		Rizikos santykis (95 % PI)
	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	
Pacientų skaičius	3 023		3 010		
Pirminis ŠKS sudėtinis kriterijus (mirtis dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis, nemirtinas MI, nemirtinas insultas)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mirštamumas dėl bet kurios priežasties	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Mirtis dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1 (0,81; 1,24)
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo (HŠN)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* SPM = sutartiniai pacientų metai

** Neprastesnio rezultato testas, skirtas parodyti, kad viršutinė 95 % PI rizikos santykio riba yra mažesnė kaip 1,3

Visą gydymo laikotarpį (gydymo laiko mediana siekė 5,9 metų) pacientų, patyrusių vidutinę arba sunkią hipoglikemiją, rodiklis linagliptino grupėje buvo 6,5 %, palyginti su 30,9 % glimepirido grupėje; sunki hipoglikemija ištiko 0,3 % pacientų, vartojusių linagliptiną, palyginti su 2,2 % pacientų, vartojusių glimepiridą.

Metforminas

Intensyvios gliukozės kiekio kraujyje kontrolės 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams ilgalaikė nauda buvo vertinama žvalgomoju atsitiktinių imčių tyrimu (UKPDS). Atsavorio turinčių pacientų gydymo metforminu po to, kai gydymas vien dieta buvo neveiksmingas, rezultatų analizė parodė:

- bet kokios su cukriniu diabetu susijusios komplikacijos absoliučios rizikos reikšmingą sumažėjimą metforminu gydomos grupės pacientams (29,8 reiškinio / 1 000 paciento metų), palyginti su vien dieta gydomos grupės pacientais (43,3 reiškinio / 1 000 paciento metų),

- $p = 0,0023$ ir palyginti su grupių, gydomų vien sulfonilurėjos dariniu bei vien insulinu (40,1 reiškinio / 1 000 paciento metų), bendrais duomenimis, $p = 0,0034$;
- bet kokio su cukrinu diabetu susijusio mirštamumo absoliučios rizikos reikšmingą sumažėjimą: metforminu gydomos grupės pacientams 7,5 reiškinio / 1 000 paciento metų, vien dieta gydomos grupės pacientams 12,7 reiškinio / 1 000 paciento metų, $p = 0,017$;
 - bendro mirštamumo absoliučios rizikos reikšmingą sumažėjimą: metforminu gydomos grupės pacientams buvo 13,5 reiškinio / 1 000 paciento metų, vien dieta gydomos grupės pacientams 20,6 reiškinio / 1 000 paciento metų ($p = 0,011$), o vien sulfonilurėjos dariniu bei vien insulinu gydomų grupių pacientams bendrai nustatyta 18,9 reiškinio / 1 000 paciento metų ($p = 0,021$);
 - miokardo infarkto absoliučios rizikos reikšmingą sumažėjimą: metforminu gydomos grupės pacientams buvo 11 reiškinio / 1 000 paciento metų, vien dieta gydomos grupės pacientams 18 reiškinio / 1 000 paciento metų ($p = 0,01$).

Vaikų populiacija

Dvigubai koduoto, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo, lygiagrečių grupių, 26 savaičių trukmės (su iki 52 savaičių trukmės, dvigubai koduotu gydymo veikliąja medžiaga saugumo periodu), tyrimo metu (DINAMO), buvo tirtas 10 mg empagliflozino (su galimybe dozę padidinti iki 25 mg), arba 5 mg linagliptino, vartojamo vieną kartą per parą, klinikinis veiksmingumas ir saugumas 10- 17 metų vaikams ir paaugliams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu. 91 % tyrime dalyvavusių pacientų su dieta ir fiziniu krūviu papildomai taikytas gydymas metforminu.

Pradinio vertinimo metu HbA1c vidurkis buvo 8,03 %. Gydymas 5 mg linagliptino HbA1c kiekio reikšmingai nepagerino. Po 26 savaičių, gydymo linagliptinu ir placebo skirtumas pagal koreguotą vidutinį HbA1c pokytį buvo -0,34 % (95 % PI -0,99; 0,3 ; $p = 0,2935$). Koreguotas vidutinis HbA1c pokytis nuo pradinio vertinimo buvo 0,33 % pacientams, vartojusiems linagliptiną, ir 0,68 % pacientams, vartojusiems placebo (žr. 4.2 skyrių).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Biologinio ekvivalentiškumo sveikų asmenų organizme tyrimai parodė, kad Jentaduet (linagliptino / metformino hidrochlorido) sudėtinės tabletės yra biologiškai ekvivalentiškos kartu vartojamomis atskiroms linagliptino ir metformino hidrochlorido tabletėms.

Jentaduet 2,5/1 000 mg išgėrus su maistu bendra linagliptino ekspozicija organizme nepakito. Metformino AUC irgi nepakito, tačiau vartojant su maistu vidutinė didžiausia metformino koncentracija kraujo serume sumažėjo 18 %, o laikas, per kurį koncentracija kraujo serume tampa didžiausia, pailgėjo 2 val. Kad šie pokyčiai būtų kliniškai reikšmingi, nėra tikėtina.

Toliau aprašytos kiekvienos Jentaduet veikliosios medžiagos farmakokinetinės savybės.

Linagliptinas

Linagliptino farmakokinetika plačiai buvo tirta sveikų asmenų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme. 5 mg dozę išgėrusių sveikų savanorių ar pacientų organizme linagliptino absorbcija buvo greita, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (T_{max} mediana) atsirado po 1,5 val. nuo dozės pavartojimo.

Linagliptino koncentracijos mažėjimas kraujo plazmoje yra trifazis, galutinės fazės metu pusinės eliminacijos laikas yra ilgas (galutinė linagliptino pusinė eliminacija trunka ilgiau negu 100 val.) ir daugiausiai priklauso nuo įsotinamojo, tvirto linagliptino prisijungimo prie DPP-4, o veikliosios medžiagos kaupimuisi organizme įtakos nedaro. Linagliptino kaupimosi efektyvus pusinis laikas, nustatytas daugkartinių 5 mg dozių vartojimo metu, yra maždaug 12 val. Vartojant po vieną 5 mg linagliptino dozę per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi iki trečiosios dozės. 5 mg dozę pavartojus tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, linagliptino AUC būna maždaug 33 % didesnė negu po pirmosios dozės pavartojimo. Atskirų tiriamųjų ir to paties paciento organizme linagliptino AUC variacijos koeficientas buvo mažas (atitinkamai 12,6 % ir 28,5 %). Dėl nuo koncentracijos priklausomo linagliptino prisijungimo prie DPP-4 linagliptino farmakokinetika, remiantis bendra ekspozicija, nėra tiesinė: bendro linagliptino AUC kraujo plazmoje didėja mažiau negu dozei proporcingai, neprisijungusio linagliptino AUC – apytikriai proporcingai dozės dydžiui.

Sveikų tiriamųjų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme linagliptino farmakokinetika paprastai buvo panaši.

Absorbcija

Absolūtus linagliptino biologinis prieinamumas yra maždaug 30 %. Labai riebus maistas kartu pavartoto linagliptino laiką, per kurį koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia ($C_{\max}$), pailgino 2 val., o $C_{\max}$ sumažino 15 %, tačiau AUC_{0-72} val. poveikio nedarė. Kliniškai reikšmingas poveikis $C_{\max}$ ir $T_{\max}$ nėra tikėtinas, todėl linagliptino galima gerti valgio metu arba nevalgius.

Pasiskirstymas

Sveikų asmenų organizme į veną suleistos 5 mg linagliptino dozės vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, dėl prisijungimo prie audinių yra maždaug 1 110 litrų. Tai rodo, kad linagliptinas plačiai pasiskirsto audiniuose. Linagliptino prisijungimas prie kraujo plazmos baltymų priklauso nuo jo koncentracijos kraujyje: jei koncentracija yra 1 nanomolis/l, prisijungia maždaug 99 %, jei ≥ 30 nanomolių/l – 75-89 %. Tai rodo, kad prisijungimas prie DPP-4 įsotinamas didėjant koncentracijai kraujyje. Kai koncentracija didelė ir prisijungimas prie DPP-4 visiškai įsotintas, prie kitokių (ne DPP-4) kraujo baltymų linagliptino prisijungė 70-80 %, o 20-30 % buvo neprisijungusio kraujo plazmoje.

Biotransformacija

Išgėrus 10 mg [^{14}C] linagliptino dozę, maždaug 5 % radioaktyvumo iš organizmo išsiskyrė su šlapimu. Metabolizmas linagliptino eliminacijai nėra toks svarbus. Buvo nustatytas vienas svarbiausias metabolitas, kurio santykinė ekspozicija tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, atitiko 13,3 % linagliptino ekspozicijos, tačiau buvo atskleista, kad farmakologiškai šis metabolitas yra neaktyvus, todėl neprisideda prie linagliptino sukeliama DPP-4 slopinimo kraujo plazmoje.

Eliminacija

Iš sveikų savanorių, išgėrusių [^{14}C] linagliptino dozę, organizmo maždaug 85 % pavartoto radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (80 %) ir šlapimu (5 %) per 4 paras po pavartojimo. Inkstų klirensas tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, buvo 70 ml/min.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientų, kuriems yra lengvas inkstų funkcijos sutrikimas, organizme linagliptino ekspozicija tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, buvo panaši į ekspoziciją sveikų asmenų organizme. Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimo atveju buvo stebėtas saikingas ekspozicijos padidėjimas apie 1,7 karto, palyginti su ekspozicija kontrolinės grupės tiriamųjų organizme. 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme ekspozicija buvo maždaug 1,4 karto didesnė negu 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Pacientų, kuriems yra galutinė inkstų ligos stadija (GILS), organizme apskaičiuotas linagliptino AUC tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, rodo, kad ekspozicija yra panaši į asmenų, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Be to, nėra tikėtina, kad linagliptino kiekį, kuris yra reikšmingas gydant, būtų galima pašalinti hemodialize ar peritonine dialize. Taigi pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, linagliptino dozės keisti nerekomenduojama, todėl Jentaduetto vartojimą nutraukus dėl inkstų funkcijos sutrikimo pasireiškimo, gydymą galima tęsti tokia pačia bendra 5 mg linagliptino paros doze, vartojama atskirų linagliptino tablečių pavidalu.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (pagal Child-Pugh klasifikaciją), organizme po daugkartinių 5 mg dozių vartojimo linagliptino AUC ir $C_{\max}$ vidurkiai buvo panašūs į nustatytus sveikų kontrolinės grupės tiriamųjų organizme.

Kūno masės indeksas (KMI)

I fazės ir II fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, kūno masės indeksas kliniškai reikšmingos įtakos linagliptino farmakokinetikai nedarė. Prieš vaistinių preparatų registruojant klinikiniai tyrimai buvo atlikti su pacientais, kurių KMI buvo ne didesnis kaip 40 kg/m².

Lytis

I fazės ir II fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis kliniškai reikšmingos įtakos linagliptino farmakokinetikai nedaro.

Senyvi žmonės

I fazės ir II fazės tyrimų populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius kliniškai reikšmingos įtakos linagliptino farmakokinetikai nedaro. Senyvų (iš 65-80 metų pacientų grupės vyriausias pacientas buvo 78 metų) asmenų kraujo plazmoje linagliptino koncentracija buvo panaši į jaunesnių. Be to, III fazės 24 savaičių trukmės tyrimo metu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems senyviems (≥ 70 metų) pacientams buvo matuota mažiausia linagliptino koncentracija. Šio tyrimo metu linagliptino koncentracija buvo koncentracijos, kuri anksčiau buvo nustatyta 2 tipo cukriniu diabetu sergančių jaunesnių pacientų kraujo plazmoje, ribose.

Vaikų populiacija

II fazės pediatriinio tyrimo metu buvo tiriama 1 mg ir 5 mg linagliptino farmakokinetika ir farmakodinamika 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių, kurių amžius buvo nuo ≥ 10 metų iki < 18 metų, organizmuose. Gauti farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenys atitiko suaugusiųjų organizmuose nustatytus duomenis. 5 mg linagliptino dozė buvo pranašesnė už 1 mg, vertinant pagal DDP-4 slopinimą esant mažiausiai koncentracijai prieš kitą dozę (72 %, palyginti su 32 %, $p = 0,0050$) ir pagal kiekybiškai didesnę koreguoto vidutinio HbA_{1c} pokyčio nuo pradinės vertės sumažėjimą (-0,63 %, palyginti su -0,48 %, nereikšminga). Dėl riboto duomenų pobūdžio šiuos rezultatus reikia vertinti atsargiai.

III fazės pediatriinio tyrimo metu buvo tiriama 5 mg linagliptino farmakokinetika ir farmakodinamika (HbA_{1c} pokytis nuo pradinio vertinimo) 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems 10-17 metų vaikams ir paaugliams. Stebėtas ekspozicijos ir atsako santykis pacientams vaikams ir suaugusiems iš esmės buvo panašus, tačiau vaikams apskaičiuotas mažesnis vaistinio preparato poveikis. Linagliptiną vartojant per burną, susidarė ekspozicija, kuri įėjo į diapazoną, stebėtą suaugusiems pacientams. Stebėtas geometrinis mažiausių koncentracijų prieš kitą dozę vidurkis ir geometrinis koncentracijų vidurkis po suvartojimo praėjus 1,5 val. (maždaug atitinkantis t_{max} koncentraciją) tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, atitinkamai buvo 4,3 nmol/l ir 12,6 nmol/l. Atitinkamos koncentracijos kraujo plazmoje suaugusiems pacientams buvo 6,04 nmol/l ir 15,1 nmol/l.

Rasė

Bendra turimų farmakokinetikos, įskaitant farmakokinetiką europidų, ispanų, afrikiečių ir azijiečių organizme, duomenų analizė rodo, kad rasė akivaizdaus poveikio linagliptino koncentracijai kraujo plazmoje nedaro. Be to, specialiais I fazės tyrimais buvo nustatyta, kad linagliptino farmakokinetika sveikų japonų, kinų ir europidų bei 2 tipo cukriniu diabetu sergančių afroamerikiečių organizme yra panaši.

Metforminas

Absorbcija

Metformino dozę išgėrus, laikas, per kurį koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia (T_{max}), yra 2,5 val. Sveikų asmenų organizme 500 mg arba 850 mg metformino hidrochlorido tablečių dozės absoliutus biologinis prieinamumas yra maždaug 50-60 %. Per burną pavartotos dozės neabsorbuota frakcija, išsiskyrusi su išmatomis, buvo 20-30 %.

Per burną pavartoto metformino hidrochlorido absorbcija yra įsotinama ir nevysiška. Manoma, kad metformino hidrochlorido absorbcijos farmakokinetika yra netiesinė.

Rekomenduojamą metformino hidrochlorido dozę vartojant nustatyta tvarka, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi per 24-48 valandas ir paprastai būna mažesnė negu 1 mikrogramas/ml. Kontroluojamų klinikinių tyrimų metu didžiausia metformino hidrochlorido koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) nebuvo didesnė negu 5 mikrogramai/ml, net didžiausios dozės vartojimo metu.

Maistas mažina metformino hidrochlorido absorbcijos dydį ir šiek tiek ją uždelšia: išgėrus 850 mg dozę, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje būna 40 % mažesnė, plotas po koncentracijos kraujo plazmoje priklausomai nuo laiko kreivė (AUC) – 25 % mažesnis ir 35 minutėmis pailgėja laikas, per kurį koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia. Klinikinė šių pokyčių reikšmė nežinoma.

Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų prisijungia nereikšmingas metformino kiekis. Dalis metformino hidrochlorido patenka į eritrocitus. Didžiausia koncentracija kraujyje būna mažesnė už didžiausią koncentraciją kraujo plazmoje ir atsiranda maždaug tokiu pačiu laiku. Raudonosios kraujo ląstelės tikriausiai yra antras pasiskirstymo skyrius. Vidutinis pasiskirstymo tūris (Vd) yra 63-276 l.

Biotransformacija

Iš organizmo metformino hidrochloridas išsiskiria nepakitęs su šlapimu. Žmogaus organizme metabolitų nenustatyta.

Eliminacija

Metformino hidrochlorido klirensas inkstuose yra > 400 ml/min. Tai rodo, kad metformino hidrochloridas eliminuojamas glomerulų filtracijos ir sekrecijos į inkstų kanalėlius būdais. Per burną pavartotos dozės tariamosios galutinės pusinės eliminacijos laikas yra maždaug 6,5 val. Jeigu inkstų funkcija sutrikusi, inkstų klirensas mažėja proporcingai kreatinino klirensui, todėl pailgėja pusinės eliminacijos laikas ir dėl to padidėja metformino hidrochlorido koncentracija kraujo plazmoje.

Vaikų populiacija

Vienos dozės tyrimas. Vaikų ir paauglių organizme vienos 500 mg metformino hidrochlorido dozės farmakokinetika buvo panaši į nustatytą sveikų suaugusių žmonių organizme.

Daugkartinių dozių tyrimas. Turimi duomenys yra tik vieno tyrimo. Vaikų ir paauglių, 7 paras kartotinai vartojusių 500 mg dozę 2 kartus per parą, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje (C_{max}) ir sisteminė ekspozicija (AUC_{0-t}) buvo mažesnės atitinkamai 33 % ir 40 %, palyginti su nustatytomis cukriniu diabetu sergančių suaugusių žmonių, 14 parų kartotinai vartojusių 500 mg dozę 2 kartus per parą, organizme. Kadangi dozė yra nustatoma kiekvienam pacientui atskirai, atsižvelgiant į glikemijos kontrolę, šių duomenų klinikinė reikšmė yra ribota.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Linagliptino ir metformino derinys

Kartu vartojamų linagliptino ir metformino bendrasis toksinis poveikis vertintas iki 13 savaičių trukusiais tyrimais su žiurkėmis. Tarp linagliptino ir metformino buvo stebėta tik vienintelė sąveika – kūno svorio priaugio mažėjimas. Kitokio adityvaus toksinio linagliptino, vartojamo kartu su metforminu, poveikio nepastebėta tuo atveju, kai ekspozicija (AUC) buvo atitinkamai iki 2 kartų ir 23 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme.

Poveikio embriono ir vaisiaus vystymuisi tyrimai, atlikti su vaikingomis žiurkėmis, nerodo teratogeninio poveikio, priklausomo nuo linagliptino vartojimo kartu su metforminu, kai ekspozicija (AUC) yra atitinkamai iki 4 kartų ir 30 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme.

Linagliptinas

Pelėms ir žiurkėms daugkartinių linagliptino dozių, nuo kurių ekspozicija daugiau negu 300 kartų viršijo ekspoziciją žmogui, svarbiausi toksinio poveikio organai-taikiniai buvo kepenys, inkstai ir virškinimo traktas.

Žiurkių reprodukcijos organams, skydliaukei bei limfoidiniams organams poveikis pasireiškė tada, kai ekspozicija buvo 1 500 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Šunims vidutinio dydžio dozės sukėlė stiprių tariamųjų alerginių reakcijų, sukėlusių širdies ir kraujagyslių pokyčių, kurie buvo laikomi specifiniais šunims. *Cynomolgus* beždžionėms, kurių organizme ekspozicija buvo daugiau negu 450 kartų didesnė negu žmogaus, toksinio poveikio organai-taikiniai buvo kepenys, inkstai, skrandis, reprodukcijos organai, užkrūčio liauka, blužnis ir limfmazgiai. Kai ekspozicija buvo daugiau

negu 100 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme, šioms beždžionėms svarbiausias poveikis buvo skrandžio dirginimas.

Linagliptinui ir svarbiausiam jo metabolitui genotoksinis aktyvumas nebūdingas.

Dvejų metų kancerogeniškumo tyrimų, atliktų su žiurkėmis ir pelėmis, metu per burną vartojamo vaistinio preparato kancerogeninio poveikio žiurkėms ar pelių patinams įrodymų negauta. Nustatytas reikšmingai didesnis piktybinės limfomos dažnis tik pelių patelėms nuo didžiausios tirtos dozės (> 200 kartų viršijančios ekspoziciją žmogaus organizme) žmogui reikšmingu nelaikomas (jis priklauso ne nuo gydymo, bet nuo to, kad pradinis dažnis yra labai nepastovus). Remiantis šiais tyrimais, nerimauti dėl kancerogeninio poveikio žmogui nereikia.

Pastebimo neigiamo poveikio žiurkių vaisingumui, ankstyvam embriono vystymuisi ir teratogeninio poveikio nesukelianti dozė (NOAEL) buvo > 900 kartų didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Toksinio poveikio vaikingoms žiurkėms, jų embrionui, vaisiui ir jaunikliams NOAEL buvo 49 kartus didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Triušiams, kurių organizme ekspozicija buvo > 1 000 kartų didesnė už žmogaus organizme, teratogeninis poveikis nepasireiškė. Toksinio poveikio triušių embrionui ir vaisiui NOAEL buvo 78 kartus, vaikingoms triušių patelėms – 2,1 karto didesnė už ekspoziciją žmogaus organizme. Taigi manoma, jog terapinė linagliptino ekspozicija poveikio žmogaus reprodukcijai neturėtų daryti.

Metforminas

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Argininas
Kopovidonas
Magnio stearatas
Kukurūzų krakmolai
Bevandenis koloidinis silicio dioksidas

Jentadueto 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės plėvelė
Hipromeliozė
Titano dioksidas (E 171)
Talkas
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Propilengligolis

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės plėvelė
Hipromeliozė
Titano dioksidas (E 171)
Talkas
Raudonasis geležies oksidas (E 172)
Propilengligolis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Lizdinės plokštelės

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliukas

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

- 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 arba 120 × 1 plėvele dengtų tablečių, ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 120 (2 pakuotės po 60 × 1), 180 (2 pakuotės po 90 × 1), 180 (3 pakuotės po 60 × 1) arba 200 (2 pakuotės po 100 × 1) plėvele dengtų tablečių, supakuotų perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse, kurių viršutinė sienelė yra pagaminta iš aliuminio folijos, apatinė sienelė – iš PVC/polichlortrifluoro etileno/PVC formuojamos folijos.
- Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su plastikiniu užsukamuoju dangteliu ir sandarikliu (aliuminio poliestero folijos laminatu) bei silikagelio desikantu. Pakuotės dydis: 14, 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Jentaduet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/12/780/001 (10 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/002 (14 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/003 (28 × 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/12/780/004 (30 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/005 (56 × 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/12/780/006 (60 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/007 (84 × 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/12/780/008 (90 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/009 (98 × 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/12/780/010 (100 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/011 (120 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/012 (14 plėvele dengtų tablečių, buteliukas)
EU/1/12/780/013 (60 plėvele dengtų tablečių, buteliukas)
EU/1/12/780/014 (180 plėvele dengtų tablečių, buteliukas)
EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)

Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/12/780/015 (10 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/016 (14 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/017 (28 × 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/12/780/018 (30 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/019 (56 × 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/12/780/020 (60 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/021 (84 × 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/12/780/022 (90 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/023 (98 × 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/12/780/024 (100 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/025 (120 × 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/026 (14 plėvele dengtų tablečių, buteliukas)
EU/1/12/780/027 (60 plėvele dengtų tablečių, buteliukas)
EU/1/12/780/028 (180 plėvele dengtų tablečių, buteliukas)
EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. liepos 20 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. kovo 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentadueto 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 × 1 plėvele dengtų tablečių
14 × 1 plėvele dengtų tablečių
28 × 1 plėvele dengtos tabletės
30 × 1 plėvele dengtų tablečių
56 × 1 plėvele dengtos tabletės
60 × 1 plėvele dengtų tablečių
84 × 1 plėvele dengtos tabletės
90 × 1 plėvele dengtų tablečių
98 × 1 plėvele dengtos tabletės
100 × 1 plėvele dengtų tablečių
120 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/780/001 10 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/002 14 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/003 28 × 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/780/004 30 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/005 56 × 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/780/006 60 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/007 84 × 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/780/008 90 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/009 98 × 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/780/010 100 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/011 120 × 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (Logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ DĖŽUTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO – 2,5 mg/850 mg
PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentadueto 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 × 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai parduoti negalima.
90 × 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai parduoti negalima.
100 × 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ ETIKETĖ SU MĖLYNUOJU LANGELIU, PADENGTA PERSVIEČIAMA FOLIJA – 2,5 mg/850 mg PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentadueto 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė, sudaryta iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 60 × 1 plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė, sudaryta iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 90 × 1 plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė, sudaryta iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 100 × 1 plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė, sudaryta iš 3 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 60 × 1 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ (LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 × 1 plėvele dengtų tablečių
14 × 1 plėvele dengtų tablečių
28 × 1 plėvele dengtos tabletės
30 × 1 plėvele dengtų tablečių
56 × 1 plėvele dengtos tabletės
60 × 1 plėvele dengtų tablečių
84 × 1 plėvele dengtos tabletės
90 × 1 plėvele dengtų tablečių
98 × 1 plėvele dengtos tabletės
100 × 1 plėvele dengtų tablečių
120 × 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/780/015 10 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/016 14 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/017 28 × 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/780/018 30 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/019 56 × 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/780/020 60 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/021 84 × 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/780/022 90 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/023 98 × 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/12/780/024 100 × 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/025 120 × 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖS PLOKŠTELĖS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (Logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SUDĖTINĖ PAKUOTĖ – VIDINĖ DĖŽUTĖ BE MĖLYNOJO LANGELIO – 2,5 mg/1 000 mg
PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 × 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai parduoti negalima.
90 × 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai parduoti negalima.
100 × 1 plėvele dengtų tablečių. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai parduoti negalima.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**SUDĖTINĖS PAKUOTĖS IŠORINĖ ETIKETĖ SU MĖLYNUOJU LANGELIU, PADENGTA
PERSVIEČIAMA FOLIJA – 2,5 mg/1 000 mg PLĖVELE DENGTOs TABLETĖS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Sudėtinė pakuotė, sudaryta iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 60 × 1 plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė, sudaryta iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 90 × 1 plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė, sudaryta iš 2 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 100 × 1 plėvele dengtų tablečių.
Sudėtinė pakuotė, sudaryta iš 3 pakuočių, kurių kiekvienoje yra 60 × 1 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) plėvele dengtų tablečių)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) plėvele dengtų tablečių)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOČIŲ

IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ – DTPE BUTELIUKO (17 IR 18 TAIKOMI TIK DĖŽUTEI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentadueto 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/780/012 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/013 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/014 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jentaduet 2,5 mg/850 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOČIŲ

IŠORINĖ DĖŽUTĖ IR ETIKETĖ – DTPE BUTELIUKO (17 IR 18 TAIKOMI TIK DĖŽUTEI)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės
linagliptinum/metformini hydrochloridum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

14 plėvele dengtų tablečių
60 plėvele dengtų tablečių
180 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/780/026 14 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/027 60 plėvele dengtų tablečių
EU/1/12/780/028 180 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Jentadueto
2,5 mg/1 000 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Jentadueto 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės

linagliptinas, metformino hidrochloridas (*linagliptinum, metformini hydrochloridum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Jentadueto ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Jentadueto
3. Kaip vartoti Jentadueto
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Jentadueto
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Jentadueto ir kam jis vartojamas

Jūsų vaisto (tabletės) pavadinimas yra Jentadueto. Jo sudėtyje yra dvi skirtingos veikliosios medžiagos: linagliptinas ir metforminas.

- Linagliptinas priklauso vaistų, vadinamų DPP-4 inhibitoriais (dipeptidilpeptidazės-4 inhibitoriais), grupei.
- Metforminas priklauso vaistų, vadinamų biguanidais, grupei.

Kaip Jentadueto veikia

Veikdamos kartu, dvi veikliosios medžiagos reguliuoja cukraus kiekį kraujyje 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems pacientams. Kartu su dieta ir fiziniu krūviu šis vaistas padidina insulino kiekį ir jo poveikį po valgio bei mažina Jūsų organizme gaminamo cukraus kiekį.

Šis vaistas gali būti vartojamas vienas arba kartu su tam tikrais kitais vaistais nuo cukrinio diabeto, pvz., sulfonilurėjos dariniais, empagliflozinu arba insulinu.

Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas?

2 tipo cukrinis diabetas yra liga, kuria sergant Jūsų organizmas nepagamina pakankamai insulino ir insulinas, kurį Jūsų organizmas pagamina, neveikia taip gerai, kaip turėtų. Be to, Jūsų organizmas gali gaminti per daug cukraus. Jeigu taip atsitinka, cukrus (gliukozė) susikaupia kraujyje. Tai gali lemti sunkius sutrikimus, pvz., širdies ligą, inkstų ligą, apakimą ir galūnių amputaciją (nupjovimą).

2. Kas žinotina prieš vartojant Jentaduetą

Jentaduetą vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija linagliptinui, metforminui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra labai susilpnėjusi inkstų funkcija;
- jeigu sergate nekontroliuojamu diabetu ir yra, pvz., sunki hiperglikemija (didelis gliukozės kiekis kraujyje), pasireiškia pykinimas, vėmimas, viduriavimas, greitas svorio kritimas, pieno rūgšties acidozė (žr. „Pieno rūgšties acidozės rizika“ žr. toliau) arba ketoacidozė. Ketoacidozė yra būklė, kai kraujyje kaupiasi medžiagos, vadinamos „ketoniniais kūnais“, ji gali sukelti diabetinę prekomą. Simptomai gali būti pilvo skausmas, greitas ir gilus kvėpavimas, mieguistumas arba neįprastas vaisių kvapas iš burnos;
- jeigu Jums kada nors pasireiškė diabetinė precoma;
- jei sergate sunkia infekcine liga, kuri pažeidžia plaučius, bronchų sistemą ar inkstus. Sunkios infekcinės ligos gali pakenkti inkstams ir dėl to Jums gali kilti pieno rūgšties acidozės pavojus (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu netekote daug vandens iš organizmo (pasireiškė dehidratacija), pvz., dėl ilgalaikio ar smarkaus viduriavimo, ar jei kelis kartus iš eilės vėmėte. Dehidratacija gali privesti prie inkstų pakenkimo, kas gali sukelti pieno rūgšties acidozės pavojų (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu neseniai buvote gydomi nuo ūminio širdies nepakankamumo arba neseniai patyrėte širdies priepuolį, jeigu Jums yra sunkus kraujotakos sutrikimas, pvz., šokas, ar kvėpavimo pasunkėjimas. Tai gali sąlygoti nepakankamą audinių aprūpinimą deguonimi, kas gali sukelti pieno rūgšties acidozės pavojų (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“);
- jeigu vargina kepenų veiklos sutrikimai;
- jei per daug geriate alkoholio, nesvarbu ar kiekvieną dieną ar tik laikas nuo laiko (žr. poskyrį „Jentaduetą vartojimas su alkoholiu“).

Jeigu kuri nors iš išvardytų būklių Jums tinka, Jentaduetą vartoti draudžiama. Jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti šio vaisto.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Jentaduetą.

- Jeigu sergate 1 tipo cukriniu diabetu (Jūsų organizmas insulino negamina). Šios ligos Jentaduetą gydyti negalima.
- Jeigu vartojate insulino arba priešdiabetinių vaistų, kurie vadinami sulfonilurėjos dariniais, Jūsų gydytojas gali liepti sumažinti insulino arba sulfonilurėjos darinio dozę, jeigu vieną ar kitą iš jų vartosite kartu su Jentaduetu, kad cukraus kiekis kraujyje netaptų per mažas (hipoglikemija).
- Jei Jūs sirgote ar sergate kasos liga.

Jeigu Jums pasireiškia ūminio kasos uždegimo (pankreatito) simptomai, pvz., nuolatinis, stiprus pilvo skausmas, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu Jums atsirado pūslių ant odos, tai gali būti ligos, vadinamos pūsliu pemfigoidu, požymis. Jūsų gydytojas gali paprašyti Jūsų nustoti vartoti Jentaduetą.

Jeigu abejojate, ar kuri nors iš išvardytų būklių Jums tinka, pasitarkite su savo gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Jentaduetą.

Dažna cukrinio diabeto komplikacija yra diabetinis odos pažeidimas. Turite laikytis Jūsų gydytojo arba slaugytojo duotų patarimų dėl odos ir pėdų priežiūros.

Pieno rūgšties acidozės rizika

Kadangi vaisto sudėtyje yra metformino, Jentaduetą gali sukelti labai retą, bet labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze, ypač jei Jūsų inkstai neveikia tinkamai. Pieno rūgšties acidozės pasireiškimo rizika padidėja ir esant nekontroliuojamam diabetui, sunkioms infekcinėms ligoms, ilgalaikiam badavimui arba piktnaudžiavimui alkoholiu, dehidratacijai (žr. kitą informaciją

toliau), kepenų funkcijos sutrikimams ir bet kurioms sveikatos būklėms, kai sumažėja organizmo dalies aprūpinimas deguonimi (pvz., ūminei sunkiai širdies ligai).
Jeigu Jums tinka bent vienas iš pirmiau nurodytų punktų, kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Trumpam nustokite vartoti Jentaduetą, jeigu Jums yra būklė, kuri gali būti susijusi su dehidratacija (reikšmingu organizmo skysčių netekimu), pvz., sunkus vėmimas, viduriavimas, karščiavimas, karščio poveikis arba mažesnis nei įprastai skysčių suvartojimas. Kreipkitės į Jūsų gydytoją dėl tolesnių nurodymų.

Nustokite vartoti Jentaduetą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė pieno rūgšties acidozės simptomų, nes ši būklė gali sukelti komą.

Pieno rūgšties acidozės simptomai gali būti:

- vėmimas;
- pilvo skausmas;
- raumenų mėšlungis;
- bendras prastos savijautos pojūtis su dideliu nuovargiu;
- pasunkėjęs kvėpavimas;
- sumažėjusi kūno temperatūra ir retas širdies plakimas.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją dėl tolesnių nurodymų, jeigu:

- Jums diagnozuota genetiškai paveldima liga, pažeidžianti mitochondrijas (energiją gaminančius ląstelių komponentus), pvz., MELAS sindromas (mitochondrinė encefalopatija, miopatija, pieno rūgšties acidozė ir į insultą panašūs epizodai) arba iš motinos paveldimas diabetas ir kurtumas (MIDD).
- Pradėjus vartoti metforminą, Jums pasireiškė bet kuris iš šių simptomų: traukulių priepuolis, pablogėjo pažintiniai gebėjimai, sutriko kūno judesiai, atsirado simptomų, rodančių nervų pažeidimą (pvz., skausmas arba tirpimas), migrena ir kurtumas.

Pieno rūgšties acidozė yra rimtas sutrikimas, kuris turi būti gydomas ligoninėje.

Jeigu Jums reikia atlikti didelę operaciją, turite nustoti vartoti Jentaduetą procedūros metu ir kurį laiką po procedūros. Jūsų gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Jentaduetą.

Jeigu esate senyvo amžiaus ir (arba) Jūsų inkstų funkcija yra susilpnėjusi, gydymo Jentaduetą metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją mažiausiai kartą per metus arba dažniau.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems negu 18 metų paaugliams šio vaisto vartoti nerekomenduojama. Vaistas neveiksmingas 10-17 metų vaikams ir paaugliams. Nežinoma, ar šis vaistas saugus ir veiksmingas jaunesniems kaip 10 metų vaikams.

Kiti vaistai ir Jentaduetą

Jeigu Jums reikia į kraują suleisti kontrastinės medžiagos, kurios sudėtyje yra jodo, pvz., atliekant rentgeno arba skenavimo tyrimą, prieš leidžiant arba leidimo metu turite nustoti vartoti Jentaduetą. Jūsų gydytojas nuspręs, kada turite nustoti ir kada vėl pradėti vartoti Jentaduetą.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite savo gydytojui. Jums gali reikėti dažniau tirti gliukozės kiekį kraujyje ir inkstų funkciją arba Jūsų gydytojui gali reikėti koreguoti Jentaduetą dozavimą. Ypač svarbu paminėti:

- vaistus, kurie skatina šlapimo gamybą (diuretikai);
- vaistus, vartojamus skausmui ir uždegimui gydyti (NVNU ir COX-2 inhibitoriai, pvz., ibuprofenas ir celekoksibas);
- tam tikrus vaistus padidėjusiam kraujospūdžiui gydyti (AKF inhibitoriai ir angiotenzino II receptorių blokatoriai);
- vaistus, kurie gali pakeisti metformino koncentraciją Jūsų kraujyje, ypač jei Jūsų inkstų funkcija susilpnėjusi (pvz., verapamilį, rifampiciną, cimetidiną, dolutegravirą, ranolaziną, trimetoprimą, vandetanibą, izavukonazolą, krizotinibą, olaparibą);

- karbamazepiną, fenobarbitalį ar fenitoiną. Šiais vaistais kontroliuojami traukuliai arba lėtinis skausmas;
- rifampiciną – antibiotiką, vartojamą infekcinėms ligoms, pvz., tuberkuliozei, gydyti;
- vaistus, vartojamus su uždegimu susijusioms ligoms, pvz., astmai ir artritui gydyti (kortikosteroidai);
- bronchus plečiančius vaistus (β simpatikomimetikus), vartojamus bronchinei astmai gydyti;
- vaistus, kuriuose yra alkoholio.

Jentadueto vartojimas su alkoholiu

Vartodami Jentadueto, venkite piktnaudžiauti alkoholiu, nes tai gali padidinti pieno rūgšties acidozės riziką (žr. skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Jeigu esate nėščia, Jentadueto vartoti negalima. Ar šis vaistas kenksmingas negimusiam vaikui, nežinoma.

Mažas metformino kiekis patenka į gydomų moterų pieną. Ar į gydomų moterų pieną patenka linagliptino, nežinoma. Jeigu šio vaisto vartojimo metu norite žindyti kūdikį, pasitarkite su savo gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jentadueto gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

Vis dėlto Jentadueto vartojant kartu su vaistu, kuris yra sulfonilurėjos darinys, arba insulinu, cukraus kiekis kraujyje gali tapti per mažas (hipoglikemija) ir daryti poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus arba dirbti be saugios atramos kojoms.

3. Kaip vartoti Jentadueto

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Jentadueto kiekis, kurį vartosite, priklausys nuo Jūsų būklės bei metformino ir (arba) atskirų linagliptino ir metformino tablečių dozių, kurias Jūs šiuo metu vartojate. Jūsų gydytojas Jums tiksliai pasakys, kokią šio vaisto dozę turite vartoti.

Kaip šio vaisto vartoti

- po vieną tabletę Jūsų gydytojo skirtos dozės 2 kartus per parą per burną;
- valgio metu, kad sumažėtų skrandžio veikos sutrikimų galimybė.

Turite neviršyti didžiausios rekomenduojamos 5 mg linagliptino ir 2 000 mg metformino hidrochlorido paros dozės.

Jentadueto vartokite tiek laiko, kiek Jūsų gydytojo skirta, kadangi tai padės kontroliuoti cukraus kiekį Jūsų kraujyje. Jūsų gydytojas Jums gali skirti kartu su šiuo vaistu vartoti kitokio geriamojo priešdiabetinio vaisto arba insulino. Neužmirškite visus vaistus vartoti taip, kaip Jūsų gydytojo nurodyta, kad gydymo rezultatai Jūsų sveikatai būtų geriausi.

Gydymo Jentadueto metu turite toliau laikytis dietos ir pasirūpinti, kad Jūsų angliavandenių vartojimas būtų vienodai paskirstytas per visą dieną. Jeigu turite atsvario, laikykitės energiją ribojančios dietos taip, kaip nurodyta. Vartojant vien šio vaisto, nenormaliai mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija) nėra tikėtinas. Jentadueto vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, mažas

cukraus kiekis kraujyje galimas ir tokiu atveju Jūsų gydytojas gali mažinti sulfonilurės darinio arba insulino dozę.

Ką daryti pavartojus per didelę Jentaduetą dozę?

Jei pavartojote daugiau Jentaduetą tablečių, negu reikėjo, Jums gali pasireikšti pieno rūgšties acidozė. Pieno rūgšties acidozės simptomai nespecifiniai, pvz., pykinimo jausmas arba labai didelis pykinimas, vėmimas, pilvo skausmas su raumenų spazmais, bendra bloga savijauta ir didelis nuovargis bei kvėpavimo sunkumas. Kiti simptomai yra sumažėjusi kūno temperatūra ir širdies plakimas. **Jei taip atsitiktų Jums, gali prireikti neatidėliotino gydymo ligoninėje, nes pieno rūgšties acidozė gali sukelti komą. Nedelsdami nustokite vartoti šį vaistą ir tuoj pat susisieki su gydytoju ar vykite į artimiausią ligoninę (žr. 2 skyrių). Su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.**

Pamiršus pavartoti Jentaduetą

Jeigu įprastiniu laiku dozę išgerti pamiršote, gerkite ją tuoj pat, kai tik prisiminsite. Vis dėlto jeigu jau bus beveik atėjęs laikas vartoti kitą dozę, pamirštąją dozę praleiskite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę. Dviejų dozių tuo pačiu metu (ryte arba vakare) niekada negerkite.

Nustojus vartoti Jentaduetą

Jentaduetą vartokite tol, kol Jūsų gydytojas lieps jo vartojimą nutraukti. Tai padės palaikyti cukraus kiekio kontrolę Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Pasireiškus kai kuriems simptomams, būtina neatidėliotina gydytojo pagalba

Jentaduetą vartojimą turite nutraukti ir tuoj pat kreiptis į savo gydytoją, jeigu atsirado šių mažo cukraus kiekio kraujyje (hipoglikemijos) simptomų: drebulys, prakaitavimas, nerimas, neryškus daiktų matymas, lūpų dilgčiojimas, išblyškimas, nuotaikos pokytis ar sumišimas. Hipoglikemija (labai dažnai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)) yra nustatytas šalutinis poveikis gydant Jentaduetą deriniu su sulfonilurės ir Jentaduetą deriniu su insulinu.

Jentaduetą gali sukelti labai retą (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų), tačiau labai sunkų šalutinį poveikį, vadinamą pieno rūgšties acidoze (žr. skyrių „Ispėjimai ir atsargumo priemonės“). Tokiu atveju turite **nustoti vartoti Jentaduetą ir nedelsdami kreiptis į gydytoją arba artimiausią ligoninę**, nes pieno rūgšties acidozės gali sukelti komą.

Kai kuriems pacientams pasireiškė kasos uždegimas (pankreatitas; retas: gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų).

NUSTOKITE vartoję Jentaduetą ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei Jums pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- stiprus ir nuolatinis pilvo skausmas (skrandžio srityje), kuris gali plisti į nugarą, taip pat pykinimas ir vėmimas, nes tai gali būti kasos uždegimo (pankreatito) požymiai.

Kiti šalutiniai Jentaduetą poveikiai

Kai kuriems pacientams pasireiškė alerginės reakcijos (dažnis: retas), kurios gali būti sunkios, įskaitant švokštimą ir dusulį (bronchų hiperaktyvumas; dažnis: nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)). Kai kuriems pacientams pasireiškė išbėrimas (dažnis: nedažnas), dilgėlinė (urtikarija; dažnis: retas) ir veido, lūpų, liežuvio bei ryklės patinimas, galintis pasunkinti kvėpavimą ir rijimą (angioedema; dažnis: retas). Jeigu atsiranda kokių nors minėtų negalavimų požymių, Jentaduetą vartojimą nutraukite ir tuoj pat kvieskite savo gydytoją. Jūsų gydytojas Jums gali išrašyti vaistų nuo alergijos ir kitokių vaistų nuo Jūsų cukrinio diabeto.

Vartojant Jentadueto, kai kuriems pacientams pasireiškė šie šalutiniai poveikiai:

- dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): viduriavimas, fermentų aktyvumo padidėjimas kraujyje (lipazės aktyvumo padidėjimas), pykinimas;
- nedažnas: nosies ir ryklės uždegimas (nazofaringitas), kosulys, apetito praradimas (sumažėjimas), vėmimas, fermentų (amilazės) aktyvumo padidėjimas kraujyje, niežulys;
- retas: odos pūslėtumas (pūslinis pemfigoidas).

Kai kuriems pacientams, Jentadueto vartojantiems kartu su insulinu, pasireiškė šie šalutiniai poveikiai:

- nedažnas: kepenų funkcijos sutrikimas, vidurių užkietėjimas.

Vien metformino vartojimo metu pasireiškiantys šalutiniai poveikiai, kurie Jentadueto sukeltų šalutinių poveikių poskyryje nepaminėti:

- labai dažnas: pilvo skausmas;
- dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): metalo skonis (skonio sutrikimas), sumažėjęs arba mažas vitamino B12 kiekis kraujyje (galimi simptomai: didelis nuovargis, liežuvio skausmingumas ir paraudimas (liežuvio uždegimas), dilgčiojimas (parestezija) arba odos blyškumas ar pageltimas). Jūsų gydytojas gali Jums skirti tam tikrus tyrimus šių simptomų priežasčiai nustatyti, nes kai kuriuos iš jų gali sukelti ir diabetas ar kiti nesusiję sveikatos sutrikimai;
- labai retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų): hepatitas (kepenų uždegimas), odos reakcija: odos paraudimas (eritema).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Jentadueto

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės, buteliuko ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.

Lizdinės plokštelės. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliukai. Buteliuką laikyti sandarų, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Jeigu pakuotė pažeista arba yra bandymo ją atidaryti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jentadueto sudėtis

- Veikliosios medžiagos yra linagliptinas ir metformino hidrochloridas.
- Kiekvienoje Jentadueto 2,5 mg/850 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 850 mg metformino hidrochlorido.
- Kiekvienoje Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtoje tabletėje yra 2,5 mg linagliptino ir 1 000 mg metformino hidrochlorido.

- Pagalbinės medžiagos yra:
- Tablečių šerdis: argininas, kopovidonas, magnio stearatas, kukurūzų krakmolos, bevandenis koloidinis silicio dioksidas.
- Tablečių plėvelė: hipromeliozė, titano dioksidas (E 171), talkas, propilenglikolis.

Jentaduet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E 172) ir geltonojo geležies oksido (E 172).

Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje taip pat yra raudonojo geležies oksido (E 172).

Jentaduet išvaizda ir kiekis pakuotėje

Jentaduet 2,5 mg/850 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra ovalios, abipusiai išgaubtos, šviesiai oranžinės. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas „D2/850“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* logotipas.

Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg plėvele dengtos tabletės (tabletės) yra ovalios, abipusiai išgaubtos, šviesiai rožinės. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas „D2/1000“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* logotipas.

Jentaduet plėvele dengtos tabletės yra supakuotos į perforuotas dalomąsias lizdines plokšteles, kurios yra sudėtos į dėžutes. Kiekvienoje dėžutėje yra 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 arba 120 × 1 plėvele dengtų tablečių, ir sudėtinė pakuotė, kurioje yra 120 × 1 (2 pakuotės po 60 × 1), 180 × 1 (2 pakuotės po 90 × 1), 180 × 1 (3 pakuotės po 60 × 1) arba 200 × 1 (2 pakuotės po 100 × 1) plėvele dengtų tablečių.

Be to, Jentaduet plėvele dengtos tabletės yra supakuotos į plastikinius buteliukus su plastikiniu užsukamuoju dangteliu ir silikagelio desikantu. Kiekviename buteliuke yra 14, 60 arba 180 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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 A/S NUF
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 ehf.
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>