

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

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

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

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

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

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

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

Pillola miksija b'rita, ovali, bikonvessa, ta' lewn roża ċar, ta' 21.1 mm × 9.7 mm imnaqqxa b'"D2/1 000" fuq naħa waħda u l-logo tal-kumpanija fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- f'pazjenti kkontrollati b'mod mhux adegwat bid-doża massima ttollerata tagħhom ta' metformin waħdu
- f'kombinazzjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn għat-trattament tad-dijabete, inkluż l-insulina, f'pazjent li huma kkontrollati b'mod mhux adegwat b'metformin u dawn il-prodotti mediċinali
- f'pazjenti li diġà qegħdin jiġu ttratti bil-kombinazzjoni ta' linagliptin u metformin bħala pilloli separati.

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Adulti b'funzjoni renali normali (GFR ≥ 90 mL/min)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Peress li metformin jitneħħa mill-kliewi, Jentaduetto għandu jintuża b'kawtela hekk kif l-età tizzied. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi huwa meħtieġ biex jgħin fil-prevenzjoni ta' aċidoži lattika assoċjata ma' metformin, partikolarment fl-anzjani (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Il-GFR għandha tiġi evalwata qabel jinbeda t-trattament bi prodotti li jkun fihom metformin u mill-inqas kull sena wara dan. F'pazjenti b'riskju akbar ta' aktar progressjoni ta' indeboliment tal-kliewi u fl-anzjani, il-funzjoni tal-kliewi għandha tkun evalwata b'mod aktar frekwenti, eż. kull 3-6 xhur. F'pazjenti b'GFR < 60 mL/min fatturi li jistgħu jżidu r-riskju ta' aċidoži lattika (ara 4.4) għandhom jiġu analizzati qabel ma jiġi kkunsidrat il-bidu ta' metformin.

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

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

GFR mL/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Id-doża massima ta' kuljum hija 3 000 mg. F'konnessjoni ma' funzjoni tal-kliewi li qed tonqos, jista' jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża.	L-ebda aġġustament fid-doża
45-59	Id-doża massima ta' kuljum hija 2 000 mg L-ogħla doża tal-bidu hija daqs nofs id-doża massima.	L-ebda aġġustament fid-doża
30-44	Id-doża massima ta' kuljum hija 1 000 mg. L-ogħla doża tal-bidu hi daqs nofs id-doża massima.	L-ebda aġġustament fid-doża
< 30	Metformin huwa kontraindikata	L-ebda aġġustament fid-doża

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

Prova klinika ma stabbilixxietx effikaċja f'pazjenti pedjatriki b'età minn 10 snin sa 17-il sena (ara sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2). Għalhekk, it-trattament ta' tfal u adolexxenti b'linagliptin mhux rakkomandat. Linagliptin ma ġiex studjat f'pazjenti pedjatriki b'età ta' inqas minn 10 snin.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Jentaduetto għandu jittiehed darbtejn kuljum mal-ikel biex jiġu mnaqqsa r-reazzjonijiet avversi gastrointestinali assoċjati ma' metformin.

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

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Kull tip ta' aċidożi metabolika akuta (bħal aċidożi lattika, ketoaċidożi dijabetika)
- Prekoma dijabetika.
- Insuffiċjenza tal-kliewi severa (GFR < 30 mL/min).
- Kundizzjonijiet akuti bil-potenzjal li jibdlu l-funzjoni tal-kliewi bħal: deidratazzjoni, infezzjoni severa, xokk.
- Marda li tista' tikkawża nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (b'mod speċjali marda akuta, jew aggravar ta' marda kronika) bħal: insuffiċjenza tal-qalb mhux kumpensata, insuffiċjenza respiratorja, infart mijokardjaku riċenti, xokk.

- Indeboliment tal-fwied, intossikazzjoni akuta tal-alkoħol, alkoħoliżmu (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Jentaducto m'għandux jintuża f'pazjenti b'dijabete tat-tip 1.

Ipoglicemija

Meta linagliptin ždied ma' sulphonylurea fuq sfond ta' metformin, l-inċidenza ta' ipoglicemija ždiedet fuq dik tal-plaċebo.

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

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

Aċidoži lattika

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

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

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

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

Għoti ta' sustanzi ta' kuntrast jodinati

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

Funzjoni tal-kliwi

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

Funzjoni tal-qalb

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

Intervent kirurġiku

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

Anzjani

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

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

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

Pankreatite akuta

L-użu ta' inibituri ta' DPP-4 ġie assoċjat ma' riskju li tiżviluppa pankreatite akuta. Pankreatite akuta kienet osservata f'pazjenti li kienu qed jieħdu linagliptin. Fi studju dwar is-sigurtà kardjovaskulari u tal-kliewi (CARMELINA) b'perjodu medjan ta' osservazzjoni ta' 2.2 snin, kienet irrappurtata pankreatite akuta aġġudikata f'0.3% tal-pazjenti ttrattati b'linagliptin u f'0.1% tal-pazjenti ttrattati bi placebo. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi karatteristiċi ta' pankreatite akuta. Jekk ikun hemm suspett ta' pankreatite, Jentaduetto għandu jitwaqqaf; jekk pankreatite akuta tiġi kkonfermata, Jentaduetto m'għandux jinbeda mill-ġdid. Għandu jkun hemm kawtela f'pazjenti bi storja medika ta' pankreatite.

Pemfigojd bulluża

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

Vitamina B12

Metformin jista' jnaqqas il-livelli tal-vitamina B12. Ir-riskju ta' livelli baxxi ta' vitamina B12 jiżdied ma' zieda fid-doża ta' metformin, it-tul tat-trattament, u/jew f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa li jikkawżaw defiċjenza ta' vitamina B12. F'każ ta' suspett ta' defiċjenza ta' vitamina B12 (bħal anemija jew newropatija), il-livelli ta' vitamina B12 fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati. Monitoraġġ perjodiku tal-vitamina B12 jista' jkun meħtieġ f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal defiċjenza ta' vitamina B12. It-terapija b'metformin għandha titkompla sakemm tkun ittollerata u ma tkunx kontraindikata u għandu jiġi pprovdut trattament korrettiv xieraq għal defiċjenza ta' vitamina B12 skont il-linji gwida kliniċi attwali.

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

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

Linagliptin

Evalwazzjoni in vitro tal-interazzjonijiet

Linagliptin huwa inibitur kompetittiv dghajjed u inibitur minn dghajjed sa moderat ibbażat fuq mekkanizmu tal-isożima ta' CYP, CYP3A4, iżda ma jinibixxi isożimi ta' CYP oħrajn. Mhuwiex induttur ta' isożimi ta' CYP.

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

Evalwazzjoni in vivo ta' interazzjonijiet tal-medicina

L-effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq linagliptin

Data klinika deskritta hawn taħt tissuġġerixxi li r-riskju ta' interazzjonijiet klinikament sinifikanti minn prodotti mediċinali mogħtija flimkien miegħu huwa żgħir.

Metformin:

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

Sulphonylureas:

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

Ritonavir:

L-ġhoti flimkien ta' doża orali waħda ta' 5 mg ta' linagliptin u dozi orali multipli ta' 200 mg ta' ritonavir, inibitur potenti tal-glikoproteina P u CYP3A4, žiedu l-AUC u s-C_{max} ta' linagliptin b'madwar id-doppju u t-triplu, rispettivament. Il-koncentrazzjonijiet mhux marbuta, li normalment ikunu inqas minn 1% bid-doża terapewtika ta' linagliptin, žiedu b'4-5 darbiet wara l-ġhoti flimkien ma' ritanovir. Simulazzjonijiet tal-koncentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma fl-istat fiss bi u mingħajr ritonavir indikaw li ž-żieda fl-esponiment mhux se tkun assoċjata ma' žieda fl-akkumulazzjoni. Dan it-tibdil fil-farmakokinetika ta' linagliptin ma kienx ikkunsidrat li kien klinikament rilevanti. Għalhekk, interazzjonijiet klinikament rilevanti mhux se jkunu mistennija ma' inibituri oħrajn tal-glikoproteina P/CYP3A4

Rifampicin:

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

L-effetti ta' linagliptin fuq prodotti mediċinali oħrajn

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

Metformin:

L-ġhoti ta' dozi multipli ta' kuljum ta' 10 mg ta' linagliptin flimkien ma' 850 mg ta' metformin hydrochloride, substrat ta' OCT, ma kellu l-ebda effett rilevanti fuq il-farmakokinetika ta' metformin f'persuni f'saħħithom. Għalhekk, linagliptin mhuwiex inibitur tat-trasport medjat minn OCT.

Sulphonylureas:

L-ghoti flimkien ta' doži orali multipli ta' 5 mg ta' linagliptin u doża orali waħda ta' 1.75 mg ta' glibenclamide (glyburide) irriżulta fi tnaqqis klinikament mhux rilevanti ta' 14% kemm tal-AUC kif ukoll tas- C_{max} ta' glibenclamide. Minħabba li glibenclamide jiġi mmetabolizzat prinċipalment minn CYP2C9, din id-*data* ssostni wkoll il-konklużjoni li linagliptin mhuwiex inibitur ta' CYP2C9. Interazzjonijiet klinikament sinifikanti mhux se jkunu mistennija ma' sulphonylureas oħrajn (eż., glipizide, tolbutamide, u glimepiride) li, bħal glibenclamide, jiġu eliminati prinċipalment minn CYP2C9.

Digoxin:

L-ghoti ta' doži multipli kuljum ta' 5 mg ta' linagliptin flimkien ma' doži multipli ta' 0.25 mg ta' digoxin ma kellu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin f'persuni f'saħħithom. Għalhekk, linagliptin mhuwiex inibitur tat-trasport medjat mill-glikoproteina P *in vivo*.

Warfarin:

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

Simvastatin:

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

Kontraċettivi orali:

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

Metformin

Kombinazzjoni li teħtieġ prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

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

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

Użu fl-istess waqt mhuwiex rakkomandat

Alkoħol

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

Sustanzi ta' kuntrast jodinati

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

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

Ammont limitat ta' data tissuġġerixxi li l-użu ta' metformin f'nisa tqal mhuwiex assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet kongenitali. Studji f'annimali b'metformin ma' jurux effetti ħżiena fir-rigward tat-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

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

Jentaduetu m'għandux jintuża waqt it-tqala. Jekk il-pazjenta tkun qed tippjana li toħroġ tqila, jew jekk it-tqala sseħħ, it-trattament b'Jentaduetu għandu jitwaqqaf u jinqaleb għal trattament bl-insulina kemm jista' jkun malajr sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' malformazzjonijiet fil-fetu assoċjati ma' livelli anormali ta' glucose fid-demem.

Treddiġh

Studji fl-annimali urew l-eliminazzjoni kemm ta' metformin kif ukoll ta' linagliptin fil-halib ta' firien li kienu qed ireddgħu. Metformin huwa eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'ammonti żgħar.

Mhux magħruf jekk linagliptin jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-terapija b'Jentaduetu, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

L-ipoglicemija tista' ssehh meta Jentaduetto jingħata flimkien ma' sulphonylurea (\geq każ wiehed kull 10 pazjenti).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrappurtati fil-provi kliniċi kollha bil-kombinazzjoni ta' linagliptin+metformin jew bl-użu tal-komponenti waħedhom (linagliptin jew metformin) fi provi kliniċi jew mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq qed jintwerew hawn taht skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi. Reazzjonijiet avversi rrappurtati qabel b'waħda mis-sustanzi attivi individwali jistgħu jkunu reazzjonijiet avversi potenzjali b'Jentaduetto, anke jekk ma kinux osservati fi provi kliniċi b'dan il-prodott mediċinali.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), jew rari ħafna ($< 1/10000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2 Reazzjonijiet avversi rrapportati f'pazjenti li rċivew linagliptin+metformin wahedhom (bħala komponenti wahedhom jew f'kombinazzjoni) jew bħala terapija aġġuntiva ma' terapiji oħra kontra d-dijabete fi prova klinika u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-sueq

Klassi tas-sistemi u tal-organi Reazzjoni avversa	Frekwenza tar-reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Nażofaringite	mhux komuni
Disturbi fis-sistema immuni	
Sensittività eċċessiva (eż. iperreattività tal-bronki)	mhux komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Ipoglicemija ¹	komuni ħafna
Aċidożi lattika [§]	rari ħafna
Tnaqqis/defiċjenza tal-Vitamina B12 ^{§, †}	komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Disturb fit-togħma [§]	komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Sogħla	mhux komuni
Disturbi gastro-intestinali	
Tnaqqis fl-aptit	mhux komuni
Dijarea	komuni
Dardir	komuni
Pankreatite	rari [#]
Rimettar	mhux komuni
Stitikezza ²	mhux komuni
Ugħigh addominali [§]	komuni ħafna
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Disturbi fil-funzjoni tal-fwied ²	mhux komuni
Epatite [§]	rari ħafna
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Anġjoedima	rari
Urtikarja	rari
Eritema [§]	rari ħafna
Raxx	mhux komuni
Ħakk	mhux komuni
Pemfigojd bulluża	rari [#]
Investigazzjonijiet	
Żieda ta' amylase	mhux komuni
Żieda ta' lipase [*]	komuni

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

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

§ Reazzjonijiet avversi identifikati ta' metformin bħala monoterapija. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' metformin għal informazzjoni addizzjonali

† Ara sezzjoni 4.4

¹ Reazzjoni avversa osservata bil-kombinazzjoni ta' Jentaduetto ma' sulphonylurea

² Reazzjoni avversa osservata bil-kombinazzjoni ta' Jentaduetto mal-insulina

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Ipoglicemija

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

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

Reazzjonijiet avversi oħra

Disturbi gastrointestinali bħal dardir, rimettar, dijarea u nuqqas ta' aptit u wġiġħ ta' żaqq iseħħu bl-aktar mod frekwenti matul il-bidu tat-terapija b'Jentadueto jew metformin hydrochloride u jgħaddu spontanjamment fil-biċċa l-kbira tal-każijiet. Għall-prevenzjoni, huwa rakkomandat li Jentadueto jittiehed waqt jew wara l-ikel. Żieda bil-mod fid-doża ta' metformin hydrochloride wkoll tista' ittejjeb it-tollerabilità gastrointestinali.

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

L-istudju CARMELINA evalwa s-sigurtà kardjovaskulari u renali ta' linagliptin kontra l-plaċebo f'pazjenti bid-dijabete tat-tip 2 u b'riskju CV miżjud muri permezz ta' storja ta' mard makrovaskulari jew tal-kliwi stabbilit (ara sezzjoni 5.1). L-istudju inkluda 3 494 pazjent ittrattati b'linagliptin (5 mg) u 3 485 pazjent ittrattati bil-plaċebo. Iż-żewġ trattamenti kienu miżjudi ma' kura standard immirata lejn standards reġjonali għal HbA_{1c} u fatturi ta' riskju CV. L-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi u avvenimenti avversi serji f'pazjenti li kienu qed jirċievu linagliptin kienet simili għal dik f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. *Data* dwar is-sigurtà minn dan l-istudju kienet konformi mal-profil tas-sigurtà preċedenti magħruf ta' linagliptin.

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

B'mod ġenerali, fi provi kliniċi f'pazjenti pedjatriċi b'dijabete mellitus tat-tip 2 b'età minn 10 snin sa 17-il sena, il-profil tas-sigurtà ta' linagliptin kien simili għal dak osservat fil-popolazzjoni adulta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Linagliptin

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

Metformin

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

Terapja

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

Linagliptin

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Metformin

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Metformin hydrochloride jista' jaġixxi permezz ta' 3 mekkaniżmi:

- (1) tnaqqis fil-produzzjoni tal-glucose fil-fwied billi jinibixxi l-glukoneoġenesi u l-glikoġenolisi,
- (2) fil-muskoli, billi jżid is-sensittività għall-insulina, u jtejjeb l-assorbiment u l-użu tal-glucose periferali,
- (3) u d-dewmien tal-assorbiment tal-glucose intestinali.

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

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

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Linagliptin bhala medicina addizzjonali mat-terapija b' metformin

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

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

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

	Plaċebo	Linagliptin 5 mg Darba Kuljum¹	Metformin HCl 500 mg Darbtejn Kuljum	Linagliptin 2.5 mg Darbtejn Kuljum¹ + Metformin HCl 500 mg Darbtejn Kuljum	Metformin HCl 1 000 mg Darbtejn Kuljum	Linagliptin 2.5 mg Darbtejn Kuljum¹ + Metformin HCl 1 000 mg Darbtejn Kuljum
HbA_{1c} (%)						
Numru ta' pazjenti	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Linja Bażi (medja)	8.7	8.7	8.7	8.7	8.5	8.7
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	0.1	-0.5	-0.6	-1.2	-1.1	-1.6
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (CI ta' 95%)	--	-0.6 (-0.9, -0.3)	-0.8 (-1.0, -0.5)	-1.3 (-1.6, -1.1)	-1.2 (-1.5, -0.9)	-1.7 (-2.0, -1.4)
Pazjenti (n, %) li kisbu HbA _{1c} ta' < 7%	7 (10.8)	14 (10.4)	27 (19.1)	42 (30.7)	43 (31.2)	76 (54.3)
Pazjenti (%) li kienu qed jirċievu trattament ta' salvataġġ	29.2	11.1	13.5	7.3	8.0	4.3
FPG (mg/dL)						
Numru ta' pazjenti	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Linja Bażi (medja)	203	195	191	199	191	196
Bidla mil-linja bażi (medja aġġustata)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Differenza mill-plaċebo (medja aġġustata) (CI ta' 95%)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

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

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

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

Linagliptin bhala medicina addizzjonali ma' kombinazzjoni ta' terapija b' metformin u sulphonylurea

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

Linagliptin bhala medicina addizzjonali ma' kombinazzjoni ta' terapija b' metformin u empagliflozin

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

Linagliptin f' kombinazzjoni ma' metformin u l-insulina

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

Data ta' 24 xahar dwar linagliptin, bhala medicina addizzjonali ma' metformin meta mqabbel ma' glimepiride

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

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

L-effikaċja u s-sigurtà ta' linagliptin fl-anzjani (età ta' ≥ 70 sena) b' dijabete tat-tip 2 ġew evalwati fi studju double blind li dam 24 ġimgħa. Il-pazjenti rċievew metformin u/jew sulphonylurea u/jew insulina bhala terapija fl-isfond. Id-doži ta' terapija kontra d-dijabete fl-isfond inżammu stabbli matul l-ewwel 12-il ġimgħa, u wara dan il-perjodu, aġġustamenti kienu permessi. Linagliptin ipprova titjib sinifikanti fl-HbA_{1c} (bidla ta' -0.64% meta mqabbel mal-placebo wara 24 ġimgħa), minn medja ta' HbA_{1c} fil-linja bażi ta' 7.8%. Linagliptin wera wkoll titjib sinifikanti fil-livell ta' glucose fil-plażma fl-istat sajjem (FPG - *fasting plasma glucose*) meta mqabbel ma' placebo. Il-piż tal-ġisem ma varjax b' mod sinifikanti bejn il-gruppi.

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

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

CARMELINA kien studju randomised fuq 6 979 pazjent b'dijabete tat-tip 2 b'riskju CV miżjud muri permezz ta' storja ta' mard makrovaskulari jew tal-kliewi stabbilit li kienu ttrattati b'linagliptin 5 mg (3 494) jew placebo (3 485) miżjuda ma' kura standard immirata lejn standards reġjonali għal HbA_{1c}, fatturi ta' riskju CV u mard tal-kliewi. Il-popolazzjoni tal-istudju kienet tinkludi 1 211-il pazjent (17.4%) b'età ta' ≥ 75 sena u 4 348 (62.3%) pazjent b'indeboliment tal-kliewi. Madwar 19% tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' ≥ 45 sa < 60 mL/min/1.73 m², 28% tal-popolazzjoni kellhom eGFR ta' ≥ 30 sa < 45 mL/min/1.73 m² u 15% kellhom eGFR ta' < 30 mL/min/1.73 m². HbA_{1c} medja fil-linja bażi kienet ta' 8.0%.

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

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

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

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)
	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Inċidenza kull 1 000 PY*	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Inċidenza kull 1 000 PY*	
Numru ta' pazjenti	3 494		3 485		
Kompost CV primarju (Mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali)	434 (12.4)	57.7	420 (12.1)	56.3	1.02 (0.89, 1.17)**
Kompost sekondarju tal-kliewi (mewt tal-kliewi, ESRD, tnaqqis sostnut ta' 40% fl-eGFR)	327 (9.4)	48.9	306 (8.8)	46.6	1.04 (0.89, 1.22)
Mortalità minn kull kawża	367 (10.5)	46.9	373 (10.7)	48.0	0.98 (0.84, 1.13)
Mewt CV	255 (7.3)	32.6	264 (7.6)	34	0.96 (0.81, 1.14)
Dħul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb	209 (6.0)	27.7	226 (6.5)	30.4	0.90 (0.74, 1.08)

* PY= *patient years* (snin ta' pazjent)

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

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

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

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

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

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

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

	Linagliptin 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Proporzjon ta' Periklu (CI ta' 95%)
	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Inċidenza kull 1 000 PY*	Numru ta' Individwi (%)	Rata ta' Inċidenza kull 1 000 PY*	
Numru ta' pazjenti	3 023		3 010		
Kompost CV primarju (Mewt kardjovaskulari, MI mhux fatali, puplesija mhux fatali)	356 (11.8)	20.7	362 (12.0)	21.2	0.98 (0.84, 1.14)**
Mortalità minn kull kawża	308 (10.2)	16.8	336 (11.2)	18.4	0.91 (0.78, 1.06)
Mewt CV	169 (5.6)	9.2	168 (5.6)	9.2	1.00 (0.81, 1.24)
Dhul l-isptar minhabba insuffiċjenza tal-qalb (HHF - <i>Hospitalization for heart failure</i>)	112 (3.7)	6.4	92 (3.1)	5.3	1.21 (0.92, 1.59)

* PY= *patient years* (snin ta' pazjent)

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

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

Metformin

L-istudju prospettiv li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (UKPDS) stabbilixxa l-benefiċċju fit-tul ta' kontroll intensiv tal-glucose fid-demm fid-dijabete tat-tip 2. Analizi tar-riżultati għal pazjenti b'piż żejjed ittrattati b'metformin wara li dieta waħedha ma tkunx irnaxxiet uriet:

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' empagliflozin 10 mg b'żieda potenzjali fid-doża għal 25 mg jew linagliptin 5 mg darba kuljum ġew studjati fi tfal u adolexxenti b'età minn 10 snin sa 17-il sena b'T2DM fi studju double-blind, randomised, ikkontrollat bil-plaċebo u bi grupp parallel (DINAMO) fuq medda ta' 26 ġimgħa, b'perjodu ta' estensjoni tas-sigurtà bi trattament attiv double-blind sa 52 ġimgħa. 91% tal-pazjenti fl-istudju kienu fuq terapija fl-isfond b'metformina bħala żieda mad-dieta u l-eżerċizzju.

Fil-linja bażi, l-HbA1c medja kienet ta' 8.03%. It-trattament b'linagliptin 5 mg ma pprovdix titjib sinifikanti fl-HbA1c. Id-differenza fit-trattament tal-bidla medja aġġustata fl-HbA1c wara 26 ġimgħa bejn linagliptin u l-plaċebo kienet ta' -0.34% (CI ta' 95% -0.99, 0.30; $p = 0.2935$). Il-bidla medja aġġustata fl-HbA1c mil-linja bażi kienet ta' 0.33% f'pazjenti ttrattati b'linagliptin u 0.68% f'pazjenti ttrattati bi plaċebo (ara sezzjoni 4.2).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

L-ġhoti ta' Jentadueto 2.5/1 000 mg mal-ikel ma rriżulta fl-ebda tibdil fl-esponiment totali ta' linagliptin. B'metformin ma kien hemm l-ebda bidla fl-AUC, madankollu l-medja tal-konċentrazzjoni massima ta' metformin fis-serum naqset bi 18% meta nġhata mal-ikel. Għal metformin, ġie osservat dewmien ta' saġhtejn fil-ħin meta ntlahqu l-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum, f'kundizzjonijiet meta l-persuna tkun kiolet. Dawn il-bidliet mhux probabbli li jkunu klinikament sinifikanti.

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

Linagliptin

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

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

Wara doża orali ta' 10 mg [^{14}C] linagliptin, madwar 5% tar-radjuattività giet eliminata fl-awrina. Il-metabolizmu għandu rwol subordinat fl-eliminazzjoni ta' linagliptin. Metabolit ewlieni wieħed b'esponiment relattiv ta' 13.3% ta' linagliptin fl-istat fiss, ġie osservat u nstab li huwa farmakoloġikament inattiv u għaldaqstant ma jikkontribwixxix għall-attività impeditorja ta' DPP-4 ta' linagliptin fil-plażma.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti ta' doża orali ta' linagliptin [^{14}C] lil persuni f'saħħithom, madwar 85% tar-radjuattività mogħtija giet eliminata fl-ippurgar (80%) jew fl-awrina (5%) fi żmien 4 ijiem mid-dożaġġ. It-tneħħija mill-kliewi fl-istat fiss kienet ta' madwar 70 mL/min.

Indeboliment tal-kliewi

Taħt kondizzjonijiet fl-istat fiss, l-esponiment ta' linagliptin f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-kliewi kien komparabbli għal dak ta' persuni f'saħħithom. F'pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi, giet osservata żieda moderata fl-esponiment ta' madwar 1.7 darbiet meta mqabbla mal-kontroll. L-esponiment f'pazjenti b'T2DM b' b'RI sever żdied b'madwar 1.4 darbiet meta mqabbel ma' pazjenti b'T2DM b'funzjoni normali tal-kliewi. It-tbassir fl-istat fiss għall-AUC ta' linagliptin f'pazjenti b'ESRD indika esponiment komparabbli għal dak ta' pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-kliewi. Barra dan, linagliptin mhuwix mistenni li jitneħħa bi grad terapewtikament sinifikanti mill-emodijalisi jew dijalisi peritoneali. L-ebda aġġustament fid-doża ta' linagliptin ma huwa rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi; għalhekk, linagliptin jista' jitkompla bħala pillola ta' entità waħda bl-istess doża totali ta' kuljum ta' 5 mg jekk Jentaduetto jitwaqqaf minhabba evidenza ta' indeboliment tal-kliewi.

Indeboliment tal-fwied

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

Indiċi tal-Piż tal-Ġisem (BMI, Body Mass Index)

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

Sess tal-persuna

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

Anzjani

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Studju pedjatriku ta' Fażi 3 eżamina l-farmakokinetika u l-farmakodinamika (bidla f'HbA_{1c} mil-linja bażi) ta' 5 mg linagliptin fi tfal u adolexxenti b'età minn 10 snin sa 17-il sena b'dijabete mellitus tat-tip 2. Ir-relazzjoni osservata tar-rispons għall-esponiment ġeneralment kienet komparabbli bejn pazjenti pedjatriċi u adulti, iżda, b'effett iżgħar tal-medicina stmat fit-tfal. L-ghoti orali ta' linagliptin wassal għal esponiment fil-medda osservata f'pazjenti adulti. Il-konċentrazzjonijiet medji ġeometriċi minimi osservati u l-konċentrazzjonijiet medji ġeometriċi 1.5 sigħat wara l-ghoti (li jirrapprezentaw konċentrazzjoni madwar t_{max}) fi stat fess kienu 4.30 nmol/L u 12.6 nmol/L, rispettivament. Il-konċentrazzjonijiet korrispondenti fil-plażma f'pazjenti adulti kienu 6.04 nmol/L u 15.1 nmol/L.

Razza

Ir-razza ma kellha l-ebda effett ovvju fuq il-konċentrazzjonijiet ta' linagliptin fil-plażma abbażi tal-analiżi komposta ta' *data* farmakokinetika disponibbli, li tinkludi pazjenti ta' oriġini Kawkasi, Ispanika, Afrikana, u Asjatika. Flimkien ma' dan, instab li l-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' linagliptin kienu simili fl-istudji ddedikati ta' fażi I fuq persuni Ġappuniżi, Ċiniżi u Kawkasif saħħithom, u pazjenti Amerikani Afrikani li kellhom dijabete tat-tip 2.

Metformin

Assorbiment

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

Wara għoti orali, l-assorbiment ta' metformin hydrochloride huwa saturabbli u mhux komplut. Hu ssoponut li l-farmakokinetika tal-assorbiment ta' metformin hydrochloride mhijiex lineari.

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

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Eliminazzjoni

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

Linagliptin flimkien ma' metformin

Studji dwar it-tossiċità ġenerali fil-firien li damu sa 13-il ġimgħa twettqu bl-ġhoti flimkien ta' linagliptin u metformin. L-unika interazzjoni osservata bejn linagliptin u metformin kienet tnaqqis fiż-żieda tal-piż tal-ġisem. Ma ġiet osservata l-ebda tossiċità addittiva ohra kkawżata mill-kombinazzjoni ta' linagliptin u metformin f'livelli ta' esponiment tal-AUC sa darbtejn u 23 darba l-esponiment fil-bniedem, rispettivament.

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

Linagliptin

Il-fwied, il-kliwi u l-apparat gastrointestinali huma l-organi prinċipali fil-mira ta' tossiċità fil-ġrieden u fil-firien b'doži ripetuti ta' linagliptin ta' aktar minn 300 darba l-esponiment fil-bniedem. Fil-firien, l-effetti fuq l-organi riproduttivi, it-tirojde u l-organi limfojde ġew osservati f'livell ta' aktar minn 1 500 darba l-esponiment fil-bniedem. Reazzjonijiet psewdoallergiċi qawwija ġew osservati fil-klieb b'doži medji, li, b'mod sekondarju, ikkawżaw tibdil kardjovaskulari, li kien ikkunsidrat li hu

speċifiku għall-klieb. Il-fwied, il-kliewi, l-istonku, l-organi riproduttivi, it-timu, il-milsa, u l-glandoli tal-limfa kienu organi fil-mira tat-tossicità f'xadini Cynomolgus b'aktar minn 450 darba l-esponiment fil-bniedem. B'aktar minn 100 darba l-esponiment fil-bniedem, l-irritazzjoni tal-istonku kienet l-osservazzjoni magġuri f'dawn ix-xadini.

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

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

L-NOAEL għall-fertilità, l-iżvilupp embrijoniku bikri u t-teratoġeniċità fil-firien ġie deċiż li huwa ta' > 900 darba l-esponiment fil-bniedem. L-NOAEL għal tossicità materna, embrijufetali, u tal-frieh fil-firien kienet ta' 49 darba l-esponiment fil-bniedem. Ma' ġew osservati l-ebda effetti teratoġeniċi fil-fniek b'> 1 000 darba l-esponiment ma' fil-bniedem. NOAEL ta' 78 darba l-esponiment fil-bniedem inkiseb għal tossicità embrijufetali fil-fniek, u għal tossicità materna l-NOAEL kien ta' 2.1 darbiet tal-esponiment fil-bniedem. Għalhekk, huwa kkunsidrat li mhux probabbli li linagliptin jaffettwa r-riproduzzjonib' esponimenti terapewtiċi fil-bnedmin.

Metformin

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Arginine
Copovidone
Magnesium stearate
Maize starch
Silica, kollojdali anidru

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita

Kisja tar-rita
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Talc
Iron oxide isfar(E172)
Iron oxide aħmar (E172)
Propylene glycol

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

Kisja tar-rita
Hypromellose
Titanium dioxide (E171)
Talc
Iron oxide aħmar (E172)
Propylene glycol

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Folja

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċita'.

Flixkun

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

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

- Daqsijiet tal-pakkett ta' 10×1 , 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 98×1 , 100×1 u 120×1 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 120 (2 pakketti ta' 60×1), 180 (2 pakketti ta' 90×1), 180 (3 pakketti ta' 60×1) u 200 (2 pakketti ta' 100×1) pillola miksija b'rita f'folji perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda li jikkonsistu minn *lidding foil* tal-aluminju u *forming foil* magħmul minn PVC/polychlorotrifluoro ethylene/PVC.
- Flixkun tal-PolyEthylene ta' Densità Għolja (HDPE - *High-Density PolyEthylene*) b'għatu bil-kamin tal-plastik u kisja sigillanti minn ġewwa (laminat tal-fojl tal-aluminium-polyester) u dessikant tas-silica gel. Daqsijiet tal-pakkett ta' 14, 60 u 180 pillola miksija b'rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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

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

Jentaducto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
EU/1/12/780/001 (10 \times 1 pilloli miksija b'rita)
EU/1/12/780/002 (14 \times 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/003 (28 \times 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/004 (30 \times 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/005 (56 \times 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/006 (60 \times 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/007 (84 \times 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/008 (90 \times 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/009 (98 \times 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/010 (100 \times 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/011 (120 \times 1 pillola miksija b'rita)

EU/1/12/780/012 (14-il pillola miksija b'rita, flixxun)
EU/1/12/780/013 (60 pillola miksija b'rita, flixxun)
EU/1/12/780/014 (180 pillola miksija b'rita, flixxun)
EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) pillola miksija b'rita)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) pillola miksija b'rita)

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

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

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

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

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

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

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

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

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

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

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.
5th km Paiania - Markopoulo
Koropi Attiki, 19441
Il-Greċja

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Il-Ġermanja

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

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

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

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaducto 2.5 mg/850 mg pilloli
linagliptin/metformin HCl

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentadueto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita
linagliptin/metformin hydrochloride

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TAL-GHATA TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI - IMGEŻWRIN ĠO FOJL TRASPARENTI - LI TINKLUDI L-KAXXA BLU - 2.5 mg/850 mg PILLOLI MIKSIIJA B'RITA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaducto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rta
linagliptin/metformin hydrochloride

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċa'.

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaducto 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHALL-FOLJI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto 2.5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC
SN
NN

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Jentaducto 2.5 mg/1 000 mg pilloli
linagliptin/metformin HCl

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

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto 2.5 mg/1 000 mg

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**TIKKETTA TAL-GHATATAR-WRAPPER TA' BARRA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI -
IMGEŻWRIN ĠO FOJL TRASPARENTI - LI TINKLUDI L-KAXXA BLU - 2.5 mg/1 000 mg
PILLOLI MIKSIIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċa'.

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaducto 2.5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Jentaduetto
2.5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Jentaducto u għalxiex jintuza

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

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

Kif jaħdem Jentaducto

Iż-żewġ sustanzi attivi jaħdmu flimkien biex jikkontrollaw il-livelli taz-zokkor fid-demm f'pazjenti adulti b'forma ta' dijabete msejha 'dijabete mellitus tat-tip 2'. Flimkien mad-dieta u l-eżerċizzju, din il-medicina tghin biex ittejjeb il-livelli u l-effetti tal-insulina wara xi ikla u tbaxxi l-ammont ta' zokkor li għismek jipproduci.

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

X'inhil d-dijabete tat-tip 2?

Id-dijabete tat-tip 2 hija kundizzjoni li fiha għismek ma jipproduci biżżejjed insulina, u l-insulina li għismek jipproduci ma taħdimx tajjeb kemm suppost. Għismek jista' wkoll jipproduci zokkor żejjed. Meta jiġri dan, iz-zokkor (glucose) jakkumula fid-demm. Dan jista' jwassal għal problemi mediċi serji, bħal mard tal-qalb, mard tal-kliewi, li wieħed jagħma, u amputazzjoni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Jentaducto

Tihux Jentaducto

- jekk inti allergiku għal linagliptin jew metformin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek funzjoni tal-kliewi imnaqqsa b'mod sever.

- jekk għandek dijabete mhux ikkontrollata, b'pereżempju, iperglicemija severa (glucose għoli fid-demm), dardir, rimettar, dijarea, telf mgħaġġel fil-piż, aċidozi lattika (ara "Riskju ta' aċidozi lattika" hawn taht) jew ketoaċidozi. Ketoaċidozi hija kundizzjoni fejn sustanzi msejha 'korpi ta' ketoni' jakkumulaw fid-demm u jistgħu jwasslu għal prekoma dijabetika. Sintomi jinkludu wġiġh fl-istonku, tehid ta' nifs mgħaġġel u fil-fond, ngħas jew in-nifs tiegħek jiżviluppa riha ta' frott mhux tas-soltu.
- jekk qatt kellek prekoma dijabetika.
- jekk għandek infezzjoni severa bħal infezzjoni li taffettwa l-pulmun jew is-sistema tal-bronki tiegħek jew il-kliwi tiegħek. Infezzjonijiet severi jistgħu jwasslu għal problemi tal-kliwi, li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidozi lattika (ara 'Twissijiet u prekawzjonijiet').
- jekk tlift hafna ilma minn ġismek (deidratazzjoni), eż. minhabba dijarea li damet għal żmien twil jew severa, jew jekk irremettejt hafna drabi wara xulxin. Id-deidratazzjoni tista' twassal għal problemi tal-kliwi li jistgħu jpoġġuk f'riskju ta' aċidozi lattika (ara 'Twissijiet u prekawzjonijiet').
- jekk qed tingħata trattament għal insuffiċjenza tal-qalb akuta jew dan l-aħħar kellek attakk tal-qalb, għandek problemi severi biċ-ċirkolazzjoni tiegħek (bħal xokk) jew għandek diffikultajiet biex tiehu n-nifs. Dan jista' jwassal għal nuqqas tal-provvista ta' ossiġnu lit-tessuti li jista' jpoġġuk f'riskju ta' aċidozi lattika (ara 'Twissijiet u prekawzjonijiet').
- jekk għandek problemi tal-fwied.
- jekk tixrob alkoħol żejjed, kuljum jew xi kultant biss (ara sezzjoni 'Jentaduetto mal-alkoħol').

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Jentaduetto

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

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

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

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tiehu Jentaduetto.

Problemi fil-ġilda kkawżati mid-dijabete huma kumplikazzjoni komuni tad-dijabeta. Inti avżat biex issegwi r-rakkomandazzjonijiet għall-kura tal-ġilda u tas-saqajn li tingħata mit-tabib jew mill-infermier tiegħek.

Riskju ta' aċidozi lattika.

Minhabba l-komponent metformin, Jentaduetto jista' jikkawża kumplikazzjoni rari hafna, iżda serja hafna li tissejjaħ aċidozi lattika, b'mod partikulari jekk il-kliwi tiegħek ma jkunux qed jaħdmu sew. Ir-riskju li wiehed jiżviluppa aċidozi lattika jizdied ukoll b'dijabete mhux ikkontrollata, infezzjonijiet serji, sawm fit-tul jew konsum ta' alkoħol, deidratazzjoni (ara aktar informazzjoni hawn taht), problemi fil-fwied u kwalunkwe kundizzjonijiet mediċi li fihom xi parti tal-ġisem jkollha provvista ta' ossiġnu mnaqqsa (bħal mard tal-qalb sever u akut).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek għal aktar istruzzjonijiet.

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

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

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

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

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

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

Tfal u adolexxenti

Din il-medicina mhijiex rakkomandata għall-użu fi tfal jew adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena. Mhix effettiva fit-tfal u l-adolexxenti bejn l-etajiet ta' 10 snin u 17-il sena. Mhux magħruf jekk din il-medicina hijiex sigura u effettiva meta tintuża fi tfal iżgħar minn 10 snin.

Medicini oħra u Jentaduetu

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

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

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

Jentaduetto mal-alkohol

Evita konsum eċċessiv ta' alkohol waqt li tkun qed tiegħu Jentaduetto peress li dan jista' jżid ir-riskju ta' aċidożi lattika (ara s-sezzjoni 'Twissijiet u prekawzjonijiet').

Tqala u treddigh

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

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

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

3. Kif għandek tiegħu Jentaduetto

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

Kemm għandek tiegħu

L-ammont ta' Jentaduetto li se tiegħu jvarja skont il-kundizzjoni tiegħek u d-doża ta' metformin u/jew pilloli individwali ta' linagliptin u metformin li qed tiegħu bħalissa. It-tabib tiegħek se jgħidlek eżattament x'doża ta' din il-medicina għandek tiegħu.

Kif tiegħu din il-medicina

- pillola waħda darbtejn kuljum mill-ħalq skont id-doża preskritta mit-tabib tiegħek.
- mal-ikel biex tnaqqas iċ-ċans ta' taqlib fl-istonku.

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

Kompli hu Jentaduetto sakemm jippreskrivih it-tabib tiegħek biex b'hekk tkun tista' tkompli tikkontrolla l-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi din il-medicina flimkien ma' medicina oħra kontra d-dijabete li tittiehed mill-ħalq jew mal-insulina. Ftakar biex tiegħu l-medicini kollha kif indikat mit-tabib tiegħek biex tikseb l-aħjar riżultati għas-saħħa tiegħek.

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

Jekk tiegħu Jentaduetto aktar milli suppost

Jekk tiegħu Jentaduetto pilloli aktar milli suppost, jista' jkollok aċidożi lattika. Is-sintomi ta' aċidożi lattika m'humix speċifiċi bħal thossok jew tkun ma tiflaħx ħafna, rimettar, uġigh ta' zaqq flimkien ma' bugħawwieġ fil-muskoli, sensazzjoni generali li m'intix f'sikktek flimkien ma' għeja severa, u diffikultà biex tiegħu nifs. Sintomi oħrajn huma tnaqqis fit-temperatura tal-ġisem u fit-taħbit tal-qalb.

Jekk jigrilek hekk, jista' jkollok bżonn trattament immedjat l-isptar, għaliex l-aċidożi lattika tista' twassal għal koma. Waqqaf din il-mediċina immedjatament u kkuntattja lil tabib jew l-eqreb sptar minnufih (ara sezzjoni 2).

Jekk tinsa tieġu Jentaduetto

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

Jekk tieqaf tieġu Jentaduetto

Kompli hu Jentaduetto sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek biex tieqaf. Dan biex jgħin iżżomm il-livell ta' zokkor fid-demm tiegħek taħt kontroll.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Xi sintomi jehtieġu attenzjoni medika immedjata

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

Jentaduetto jista' jikkawża effett sekondarju rari ħafna, (jista' jaffettwa sa persuna waħda minn kull 10 000 li qed jużawh), iżda serju ħafna li jissejjaħ aċidożi lattika (ara s-sezzjoni 'Twissijiet u prekawzjonijiet'). Jekk jigrì dan, inti trid **tieqaf tieġu Jentaduetto u tikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb sptar immedjatament**, għax aċidożi lattika tista' twassal għal koma.

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

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

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

Effetti sekondarji oħra ta' Jentaduetto jinkludu:

Xi pazjenti kellhom reazzjonijiet allergiċi (frekwenza rari), li jistgħu jkunu serji, li jinkludu tharħir u qtugħ ta' nifs (reattività eċċessiva tal-bronki; frekwenza mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)). Xi pazjenti kellhom raxx (frekwenza mhux komuni), horriqija (urtikarja; frekwenza rari), u nefħa tal-wiċċ, xufftejn, ilsien, u gerżuma li tista' tikkawża diffikultà biex tieġu n-nifs jew tibra' (anġjoedima; frekwenza rari). Jekk ikollok kwalunkwe wieħed mis-sinjali ta' mard imsemmija hawn fuq, għandek tieqaf tieġu Jentaduetto u ċċempel lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tabib tiegħek jista' jippreskrivi mediċina biex jittratta r-reazzjoni allergika tiegħek u mediċina differenti għad-dijabete tiegħek.

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

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

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

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

Effetti sekondarji meta tieħu metformin waħdu, li ma kinux deskritti għal Jentaduetto:

- Komuni ħafna: uġiġħ ta' żaqq.
- Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10): toġhma metallika (disturb fit-toġhma), livelli mnaqqsa jew baxxi ta' vitamina B12 fid-demmm (is-sintomi jistgħu jinkludu għeja kbira, ilsien juġa' u aħmar [glossite], tingiż u tneimmim [parestesija] jew ġilda pallida jew safra). It-tabib tiegħek jista' jordna xi testijiet biex jiskopri l-kawża tas-sintomi tiegħek għaliex xi wħud minn dawn jistgħu jkunu kkawżati wkoll mid-dijabete jew problemi ta' saħħa oħra mhux relatati.
- Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000): epatite (problema fil-fwied), reazzjoni tal-ġilda bħal ħmura tal-ġilda (eritema).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Jentaduetto

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

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

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

Folja: Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Flixxkun: Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Jentaduetto

- Is-sustanzi attivi huma linagliptin u metformin hydrochloride. Kull Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 850 mg ta' metformin hydrochloride.

Kull Jentaduetto 2.5 mg/1 000 mg pillola miksija b'rita fiha 2.5 mg ta' linagliptin u 1 000 mg ta' metformin hydrochloride.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

- Qalba tal-pillola: arginine, copovidone, magnesium stearate, maize starch, silica, colloidal anhydrous.

- Kisja b'rita: hypromellose, titanium dioxide (E171), talc, propylene glycol.

Jentaduetto 2.5 mg/850 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll iron oxide aħmar (E172) u iron oxide isfar (E172).

Jentaduetto 2.5 mg/1 000 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll iron oxide aħmar (E172).

Kif jidher Jentaduetto u l-kontenut tal-pakkett

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

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

Jentaduetto huwa disponibbli f'folji perforati biex tista' tinqata' doża waħda b'10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 u 120 × 1 pillola miksija b'rita u pakketti multipli li fihom 120 × 1 (2 pakketti ta' 60 × 1), 180 × 1 (2 pakketti ta' 90 × 1), 180 × 1 (3 pakketti ta' 60 × 1) u 200 × 1 (2 pakketti ta' 100 × 1) pillola miksija b'rita.

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

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Il-Ġermanja

Boehringer Ingelheim Hellas Single Member S.A.

5th km Paiania - Markopoulo

Koropi Attiki, 19441

Il-Greċja

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH

Göllstraße 1

84529 Tittmoning

Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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