

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate
Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare portocaliu deschis, cu dimensiunile de 19,2 mm × 9,4 mm inscripționat cu „D2/850” pe o parte și cu sigla companiei pe cealaltă parte.

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Comprimat filmat oval, biconvex, de culoare roz pal, cu dimensiunile de 21,1 mm × 9,7 mm inscripționat cu „D2/1 000” pe o parte și cu sigla companiei pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Jentaducto este indicat la adulți cu diabet zaharat de tip 2 în plus față de dietă și exerciți fizic, pentru îmbunătățirea controlului glicemic:

- la pacienții controlați inadecvat prin administrarea dozei maxime tolerate de metformin în monoterapie
- în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat, inclusiv insulină, la pacienții controlați inadecvat prin administrarea de metformin în asociere cu aceste medicamente
- la pacienții cărora deja li s-a administrat tratament combinat cu linagliptin și metformin sub formă de comprimate separate.

(vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind diferitele asocieri).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți cu funcție renală normală (RFG ≥ 90 ml/min)

Doza de tratament antihyperglicemic cu Jentaducto trebuie stabilită individual, pe baza regimului curent al pacientului, a eficienței și toleranței și nu trebuie să depășească doza zilnică maximă recomandată de 5 mg linagliptin plus 2 000 mg clorhidrat de metformin.

Pacienți la care controlul glicemiei nu se realizează adecvat numai prin administrarea dozei maxime tolerate de metformin în monoterapie

La pacienții la care controlul glicemiei nu se realizează adecvat numai prin administrarea de metformin doza obișnuită de inițiere a tratamentului cu Jentaducto trebuie să furnizeze linagliptin în doză de 2,5 mg de două ori pe zi (doza zilnică totală de 5 mg) plus doza de metformin administrată deja.

Pacienți la care se trece de la tratamentul de administrare asociată de linagliptin și metformin

La pacienții la care se trece de la tratamentul de administrare asociată de linagliptin și metformin tratamentul cu Jentaducto trebuie inițiat cu dozele de linagliptin și metformin deja utilizate.

Pacienți la care controlul glicemiei nu se realizează adecvat numai prin administrarea tratamentului combinat cu doze maxime tolerate de metformin și o sulfoniluree

Doza de Jentaducto trebuie să furnizeze linagliptin în doză de 2,5 mg de două ori pe zi (doza zilnică totală de 5 mg) și o doză de metformin similară cu doza utilizată până în acel moment. Atunci când linagliptin plus clorhidrat de metformin sunt utilizate în combinație cu o sulfoniluree, poate fi necesară administrarea unei doze mai mici de sulfoniluree pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Pacienți la care controlul glicemiei nu se realizează adecvat numai prin administrarea tratamentului combinat cu insulină și doza maximă tolerată de metformin

Doza de Jentaducto trebuie să furnizeze linagliptin în doză de 2,5 mg de două ori pe zi (doza zilnică totală de 5 mg) și o doză de metformin similară cu doza utilizată până în acel moment. Atunci când linagliptin împreună cu clorhidratul de metformin sunt utilizate în combinație cu insulina, poate fi necesară administrarea unei doze mai mici de insulină pentru a reduce riscul de de hipoglicemie (vezi pct. 4.4).

Pentru doze diferite de metformin, Jentaducto este disponibil în concentrații de 2,5 mg linagliptin plus 850 mg clorhidrat de metformin și 2,5 mg linagliptin plus 1 000 mg clorhidrat de metformin.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Deoarece metformin este excretat prin rinichi, Jentaducto trebuie administrat cu precauție odată cu înaintarea în vârstă. Monitorizarea funcției renale este necesară și de ajutor în prevenirea acidozei lactice asociate cu administrarea de metformin, mai ales în cazul vârstnicilor (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Insuficiență renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului cu medicamente care conțin metformin și cel puțin anual după aceea. La pacienții cu risc crescut de evoluție ulterioară a insuficienței renale și la vârstnici, funcția renală trebuie evaluată mai frecvent, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Înainte de a lua în considerare inițierea tratamentului cu metformin la pacienții cu RFG < 60 ml/min, trebuie evaluați factorii care pot crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. 4.4).

Dacă nu este disponibilă o concentrație adecvată de Jentaducto, în locul combinației în doză fixă trebuie utilizate monocomponentele individuale.

Tabelul 1: Dozele pentru pacienții cu insuficiență renală

RFG ml/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Doza maximă zilnică este de 3 000 mg Poate fi avută în vedere reducerea dozei în asociere cu diminuarea funcției renale.	Nicio ajustare a dozei
45-59	Doza maximă zilnică este de 2 000 mg Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Nicio ajustare a dozei
30-44	Doza maximă zilnică este de 1 000 mg. Doza inițială este de cel mult jumătate din doza maximă.	Nicio ajustare a dozei
< 30	Metformin este contraindicat	Nicio ajustare a dozei

Insuficiență hepatică

Nu este recomandată administrarea Jentaducto la pacienți cu insuficiență hepatică din cauza substanței active metformin (vezi pct 4.3 și 5.2). Nu există experiență clinică privind administrarea Jentaducto la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Eficacitatea la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani nu a fost stabilită în studiul clinic (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). Prin urmare, tratamentul cu linagliptin la copii și adolescenți nu este recomandat. Linagliptinul nu a fost studiat la pacienți copii cu vârsta sub 10 ani.

Mod de administrare

Jentaducto trebuie utilizat de două ori pe zi împreună cu alimente pentru a reduce reacțiile adverse gastro-intestinale asociate cu administrarea de metformin.

Toți pacienții trebuie să continue dieta cu un aport de carbohidrați distribuiți adecvat pe parcursul zilei. Pacienții supraponderali trebuie să continue dieta restrictivă din punct de vedere al valorii energetice.

Dacă se omite o doză, aceasta trebuie administrată de îndată ce pacientul își amintește. Cu toate acestea, nu trebuie administrată o doză dublă în același timp. În această situație, doza uitată trebuie omisă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Orice tip de acidoză metabolică acută (de exemplu acidoză lactică, cetoacidoză diabetică)
- Pre-comă diabetică.
- Insuficiență renală severă (RFG < 30 ml/min).
- Afecțiuni acute cu posibilitate de alterare a funcției renale, cum sunt: deshidratare, infecții severe, șoc.
- Afecțiuni care pot provoca hipoxie tisulară (în special afecțiune acută sau agravarea unei afecțiuni cronice), cum sunt: insuficiență cardiacă decompensată, insuficiență respiratorie, infarct miocardic recent, șoc.
- Insuficiență hepatică, intoxicație acută cu alcool, alcoolism (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări generale

Jentaducto nu trebuie administrat pacienților cu diabet zaharat de tip 1.

Hipoglicemia

Atunci când linagliptin a fost adăugat tratamentului cu sulfoniluree peste un tratament de fond cu metformin, incidența hipoglicemiei a fost mai mare decât cea observată în cazul administrării placebo.

Este cunoscut faptul că administrarea de sulfoniluree și insulină determină hipoglicemie. De aceea, se recomandă prudență atunci când se utilizează linagliptin în combinație cu o sulfoniluree și/sau insulină. Poate fi avută în vedere o scădere a dozei de sulfoniluree sau insulină (vezi pct. 4.2).

Hipoglicemia nu a fost identificată ca reacție adversă pentru linagliptin, metformin sau linagliptin plus metformin. În studiile clinice, incidența cazurilor de hipoglicemie a fost comparabil de mică la pacienții cărora li s-a administrat linagliptin în combinație cu metformin sau metformin în monoterapie.

Acidoza lactică

Acidoza lactică, o complicație metabolică foarte rară, dar gravă, survine cel mai adesea în caz de deteriorare acută a funcției renale, de boală cardiorespiratorie sau sepsis. Acumularea de metformin survine la deteriorarea acută a funcției renale și crește riscul de acidoză lactică.

În caz de deshidratare (diaree severă sau vărsături, febră sau aport redus de lichide), administrarea de metformin trebuie întreruptă temporar și se recomandă contactarea unui profesionist din domeniul sănătății.

Administrarea medicamentelor care pot afecta în mod acut funcția renală (de exemplu antihipertensivele, diureticele și AINS) trebuie inițiată cu prudență la pacienții tratați cu metformin. Alți factori de risc pentru acidoză lactică sunt consumul de alcool etilic în exces, insuficiența hepatică, diabetul zaharat insuficient controlat, cetoza, repausul alimentar prelungit și orice afecțiuni asociate cu hipoxie, precum și utilizarea concomitentă de medicamente care pot cauza acidoză lactică (vezi pct. 4.3 și 4.5).

Pacienții și/sau îngrijitorii acestora trebuie informați în privința riscului de acidoză lactică. Acidoza lactică se caracterizează prin dispnee acidotică, dureri abdominale, crampe musculare, astenie și hipotermie, urmate de comă. În caz de simptome suspectate, pacientul trebuie să oprească administrarea de metformin și să solicite imediat un consult medical. Rezultatele investigațiilor diagnostice de laborator indică o scădere a pH-ului sanguin ($< 7,35$), creștere a concentrațiilor plasmatiche de lactat (> 5 mmol/l) și o creștere a deficitului anionic și a raportului lactat/piruvat.

Administrarea de substanțe de contrast iodate

Administrarea intravasculară de substanțe de contrast iodate poate duce la nefropatie indusă de substanța de contrast, ceea ce determină acumularea de metformin și creșterea riscului de acidoză lactică. Administrarea de metformin trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.5.

Funcția renală

RFG trebuie evaluată înainte de inițierea tratamentului și periodic după aceea, vezi pct. 4.2. Metformin este contraindicat la pacienții cu RFG < 30 ml/min și administrarea acestuia trebuie întreruptă temporar în prezența afecțiunilor care influențează funcția renală, vezi pct. 4.3.

Funcția cardiacă

Pacienții cu insuficiență cardiacă sunt mai expuși riscului de hipoxie și insuficiență renală. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, Jentaducto poate fi utilizat cu condiția monitorizării regulate a funcției cardiace și a celei renale. În cazul pacienților cu insuficiență cardiacă acută și instabilă, Jentaducto este contraindicat (vezi pct. 4.3).

Intervenții chirurgicale

Administrarea de metformin trebuie întreruptă la momentul intervenției chirurgicale, sub anestezie generală, spinală sau epidurală. Tratamentul poate fi reluat după cel puțin 48 ore de la intervenția chirurgicală sau la reînceperea hrănirii pe cale orală și cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă.

Vârstnici

Trebuie luate precauții în momentul administrării tratamentului la pacienți cu vârsta de 80 ani și peste (vezi pct. 4.2).

Modificări în starea clinică a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 controlat în prealabil

Deoarece Jentaducto conține metformin, un pacient cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat în prealabil cu Jentaducto la care apar modificări ale testelor de laborator sau afecțiuni clinice (în special afecțiuni vagi și slab definite), trebuie evaluat prompt pentru depistarea cetoacidozei sau a acidozei lactice.

Evaluarea trebuie să includă determinarea electroliților plasmatici și a cetonelor, a glicemiei, și atunci când este necesar, a pH-ului sanguin și a concentrațiilor plasmatiche de lactat, piruvat și metformin. În cazul instalării oricărui tip de acidoză, administrarea Jentaducto trebuie oprită imediat și trebuie inițiate alte măsuri corective corespunzătoare.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor DPP-4 a fost asociată cu un risc de apariție a pancreatitei acute. La pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost observată pancreatita acută. Într-un studiu privind siguranța cardiovasculară și renală (CARMELINA) cu o perioadă de observație mediană de 2,2 ani, pancreatita acută adjudecată a fost raportată la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo. Pacienții trebuie informați în legătură cu simptomele caracteristice ale pancreatitei acute. Dacă se suspectează apariția pancreatitei, administrarea Jentaducto trebuie oprită; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Jentaducto nu trebuie reinițiat. Se recomandă prudență la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Pemfigoid bulos

La pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost observat pemfigoidul bulos. În studiul CARMELINA, pemfigoidul bulos a fost raportat la 0,2% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la niciun pacient tratat cu placebo. Dacă se suspectează pemfigoid bulos, administrarea Jentaducto trebuie întreruptă.

Vitamina B12

Metformin poate scădea concentrațiile de vitamina B12. Riscul de scădere a concentrațiilor de vitamina B12 crește odată cu creșterea dozei de metformin, a duratei tratamentului și/sau la pacienții cu factori de risc cunoscuți să cauzeze deficit de vitamina B12. În cazul în care se suspectează un deficit de vitamina B12 (cum ar fi anemie sau neuropatie), trebuie monitorizate concentrațiile serice de vitamina B12. Monitorizarea periodică a vitaminei B12 ar putea fi necesară la pacienții cu factori de risc pentru deficit de vitamina B12. Tratamentul cu metformin trebuie continuat atât timp cât este tolerat și nu este contraindicat, iar tratamentul corectiv adecvat pentru deficitul de vitamina B12 trebuie administrat în conformitate cu ghidurile clinice actuale.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Cu toate acestea, au fost efectuate astfel de studii cu substanțele active individuale, adică linagliptin și metformin. Administrarea asociată a mai multor doze de linagliptin și metformin nu a afectat semnificativ farmacocinetica linagliptinului sau a metforminului la voluntari sănătoși și pacienți.

Linagliptin

Evaluarea in vitro a interacțiunilor

Linagliptin este un competitor slab și prezintă un mecanism de acțiune slab spre moderat de inhibare a izoenzimei CYP a citocromului CYP3A4, dar care nu inhibă alte izoenzime CYP. Nu este un inductor al izoenzimelor CYP.

Linagliptin este un substrat al glicoproteinei P și inhibă transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei cu potență scăzută. Pe baza acestor rezultate și a studiilor *in vivo* de interacțiune medicamentoasă, se consideră că linagliptin este puțin probabil să producă interacțiuni cu alte substraturi ale gp-P.

Evaluarea in vivo a interacțiunilor

Efecte ale altor medicamente asupra linagliptin

Datele clinice descrise mai jos sugerează un risc scăzut al apariției interacțiunilor semnificative din punct de vedere clinic în cazul administrării concomitente de alte medicamente.

Metformin:

Administrarea asociată de trei ori pe zi a dozelor multiple de clorhidrat de metformin 850 mg și de linagliptin 10 mg o dată pe zi nu a afectat semnificativ clinic farmacocinetica linagliptinului la voluntari sănătoși.

Sulfoniluree:

Farmacocinetica pentru linagliptin 5 mg la starea de echilibru nu a fost modificată de administrarea asociată a unei doze unice de glibenclamidă 1,75 mg (gliburid).

Ritonavir:

Administrarea concomitentă a unei doze unice orale de linagliptin 5 mg și a mai multor doze orale de 200 mg ritonavir, un inhibitor puternic al glicoproteinei P și al izoenzimei CYP3A4, a crescut ASC și C_{max} a linagliptin de două ori și, respectiv, de trei ori. Concentrațiile plasmatice ale fracțiunii nelegate, care sunt de obicei sub 1% la doze terapeutice de linagliptin, au crescut de 4-5 ori după administrarea concomitentă de ritonavir. Simulări ale concentrațiilor plasmatice de linagliptin la starea de echilibru, cu și fără ritonavir, indică faptul că o creștere a expunerii nu va fi asociată cu o creștere a acumulărilor. Nu s-a considerat că aceste modificări ale farmacocineticii linagliptinului sunt relevante clinic. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic cu alți inhibitori ai glicoproteinei P/CYP3A4.

Rifampicină:

Administrarea concomitentă multiplă de linagliptin 5 mg cu rifampicină, un inductor puternic al glicoproteinei P și al izoenzimei CYP3A4, a determinat scăderea ASC și a C_{max} a linagliptin la starea de echilibru cu 39,6% și respectiv cu 43,8% și cu aproximativ 30% a valorii minime a inhibării DPP-4. Astfel, este posibil ca eficacitatea completă a linagliptin administrat în combinație cu inductori puternici ai gp-P să nu fie atinsă, în special dacă aceștia sunt administrați pe termen lung. Nu a fost studiată administrarea concomitentă cu alți inductori potenți ai glicoproteinei P și ai izoenzimei CYP3A4, cum sunt carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.

Efecte ale linagliptin asupra altor medicamente

În studiile clinice, după cum este descris mai jos, linagliptin nu a prezentat efecte relevante clinic asupra farmacocineticii metforminului, gliburidei, simvastatinei, warfarinei, digoxinei sau contraceptivelor orale, constituind dovada *in vivo* a unei predispoziții scăzute de a produce interacțiuni medicamentoase cu substraturi ale izoenzimelor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteina P și transportori cationici organici (TCO).

Metformin:

Administrarea asociată de mai multe ori pe zi de linagliptin 10 mg cu clorhidrat de metformin 850 mg, un substrat TCO, nu a avut niciun efect relevant asupra proprietăților farmacocinetice a metforminului la subiecți sănătoși. Prin urmare, linagliptin nu este un inhibitor al transportului mediat de TCO.

Sulfoniluree:

Administrarea asociată a unor multiple doze orale de linagliptin 5 mg și a unei singure doze orale de glibenclamidă 1,75 mg (gliburid) a determinat o scădere nesemnificativă clinic de 14% atât a ASC, cât și a C_{max} a glibenclamidei. Aceste date susțin, de asemenea, faptul că linagliptin nu este un inhibitor al izoenzimei CYP2C9, deoarece glibenclamida este metabolizată primar de izoenzima CYP2C9. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative clinic cu alte sulfoniluree (de exemplu glicipizidă,

tolbutamidă și glimepiridă) care, precum glibenclamida, sunt eliminate în principal de izoenzima CYP2C9.

Digoxină:

Administrarea concomitentă de mai multe doze zilnice de linagliptin 5 mg cu mai multe doze de digoxină 0,25 mg nu prezintă efecte asupra farmacocineticii digoxinei la subiecți sănătoși. Prin urmare, linagliptin nu este un inhibitor al transportului mediat de glicoproteina P *in vivo*.

Warfarină:

Administrarea dozelor zilnice repetate de linagliptin 5 mg nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale S(-) sau R(+) warfarinei, un substrat al izoenzimei CYP2C9, administrată în doză unică.

Simvastatină:

Dozele zilnice repetate de linagliptin, administrate la subiecți sănătoși, au avut un efect minim asupra proprietăților farmacocinetice la starea de echilibru ale simvastatinei, un substrat sensibil al izoenzimei CYP3A4. După administrarea unei doze supraterapeutice de linagliptin 10 mg concomitent cu simvastatină 40 mg pe zi timp de 6 zile, valorile plasmatiche ale ASC ale simvastatinei au crescut cu 34% și C_{max} plasmatică cu 10%.

Contraceptive orale:

Administrarea contraceptivelor orale concomitent cu linagliptin 5 mg nu a modificat proprietățile farmacocinetice ale levonorgestrelului sau etinilestradiolului la starea de echilibru.

Metformin

Combinatii care necesita precautii la administrare

Glucocorticoizii (administrați sistemic sau local), beta-2-agoniștii și medicamentele diuretice au acțiuni hiperglicemiantă intrinsecă. Pacientul trebuie informat și glicemia trebuie monitorizată mai frecvent mai ales la începutul tratamentului cu astfel de medicamente. Dacă este necesar, doza de medicament hipoglicemiant trebuie modificată pe parcursul tratamentului cu medicamentul administrat concomitent sau la întreruperea administrării acestuia.

Unele medicamente pot avea reacții adverse asupra funcției renale, ceea ce poate crește riscul de acidoză lactică, de exemplu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxigenază (COX) II, inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II și diuretice, în special diuretice de ansă. La inițierea administrării sau la utilizarea acestor medicamente concomitent cu metformin, este necesară monitorizarea atentă a funcției renale.

Transportori de cationi organici (TCO)

Metformin este un substrat al transportorilor TCO1 și TCO2. Administrarea de metformin concomitent cu

- Inhibitori ai TCO1 (cum este verapamilul) poate reduce eficacitatea metforminului.
- Inductori ai TCO1 (cum este rifampicina) poate determina creșterea absorbției gastro-intestinale și a eficacității metforminului.
- Inhibitori ai TCO2 (cum sunt cimetidina, dolutegravirul, ranolazina, trimetoprimul, vandetanibul, isavuconazolul) poate determina scăderea eliminării renale a metforminului și poate duce astfel la o creștere a concentrației plasmatiche de metformin.
- Inhibitori ai TCO1 și TCO2 (cum sunt crizotinibul, olaparibul) poate modifica eficacitatea și eliminarea renală a metforminului.

Prin urmare, se recomandă prudență, în special la pacienții cu insuficiență renală, atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu metformin, deoarece concentrația plasmatică a metformin poate crește. Dacă este necesar, poate fi luată în considerare ajustarea dozei de metformin, deoarece inhibitorii/inductorii TCO pot modifica eficacitatea metforminului.

Utilizarea concomitentă nu este recomandată

Alcool etilic

Intoxicația cu alcool etilic se asociază cu un risc crescut de acidoză lactică, mai ales în caz de repaus alimentar, malnutriție sau insuficiență hepatică.

Substanțe de contrast iodate

Administrarea Jentaducto trebuie întreruptă înainte de procedura de imagistică sau la momentul acesteia și nu trebuie reluată decât la cel puțin 48 ore după procedură, cu condiția ca funcția renală să fi fost reevaluată și să se fi constatat că este stabilă, vezi pct. 4.2 și 4.4.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Utilizarea linagliptin la femeile gravide nu a fost studiată. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Un volum limitat de date sugerează că administrarea de metformin la femeile gravide nu este asociată cu creșterea riscului de malformații congenitale. Studiile la animale efectuate cu metformin nu au indicat efecte toxice dăunătoare asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Studiile non-clinice asupra reproducerii nu au indicat un efect teratogen aditiv atribuit administrării asociate de linagliptin și metformin.

Jentaducto nu trebuie utilizat în timpul sarcinii. Dacă pacienta intenționează să rămână gravidă sau dacă apare sarcina, tratamentul cu Jentaducto trebuie întrerupt și trebuie efectuată trecerea la tratamentul cu insulină în cel mai scurt timp, pentru a minimiza riscul apariției malformațiilor fetale asociate cu valori anormale ale glicemiei.

Alăptarea

Studiile la animale au indicat că atât metformin, cât și linagliptin sunt excretate în laptele femelelor de șobolan care alăptează. Metformin se excretă în laptele uman în cantități mici. Nu se cunoaște dacă linagliptin se excretă în laptele uman. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Jentaducto având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul Jentaducto asupra fertilității umane nu a fost studiat. Nu au fost observate reacții adverse ale linagliptinului asupra fertilității la șobolanii masculi sau femele (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Jentaducto nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, pacienții trebuie să fie atenționați asupra riscului de hipoglicemie atunci când Jentaducto este utilizat cu alte medicamente antidiabetice cunoscute prin faptul că provoacă hipoglicemie (de exemplu sulfoniluree).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Siguranța administrării de linagliptin 2,5 mg de două ori pe zi (sau bioechivalentul său în doză de 5 mg o dată pe zi) în combinație cu metformin a fost evaluată la peste 6 800 pacienți cu diabet zaharat de tip 2. În studii clinice controlate cu placebo, mai mult de 1 800 pacienți au fost tratați cu doza terapeutică de 2,5 mg linagliptin de două ori pe zi (sau bioechivalentul său în doză de 5 mg o dată pe zi) în combinație cu metformin pentru o perioadă \geq 12/24 săptămâni.

Din analiza cumulată a datelor obținute din șapte studii clinice controlate cu placebo, incidența globală a reacțiilor adverse la pacienți tratați cu placebo și metformin a fost comparabilă cu cea observată în cazul administrării de linagliptin 2,5 mg și metformin (54,3 și 49,0%). Procentul de întrerupere a tratamentului din cauza reacțiilor adverse a fost comparabil la pacienții cărora li s-a administrat placebo și metformin cu cel al pacienților tratați cu linagliptin și metformin (3,8% și 2,9%).

Reacția adversă cea mai frecvent raportată pentru linagliptin plus metformin a fost diareea (1,6%) cu un raport comparabil cu cel al combinației metformin plus placebo (2,4%).

Hipoglicemia poate apărea în momentul administrării asociate de Jentaducto cu sulfoniluree (≥ 1 caz din 10 pacienți).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse raportate în toate studiile clinice efectuate cu asocierea linagliptin+metformin sau cu utilizarea fiecărei componente în monoterapie (linagliptin sau metformin) sau raportate din experiența de după punerea pe piață sunt prezentate mai jos conform clasificării pe aparate, sisteme și organe. Reacțiile adverse raportate anterior în cazul administrării uneia dintre substanțele active pot constitui potențiale reacții adverse la administrarea Jentaducto, chiar dacă acestea nu au fost observate în studiile clinice efectuate cu acest medicament.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvența absolută. Frecvențele se definesc astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse raportate la pacienți tratați cu linagliptin+metformin în monoterapie (cu utilizarea fiecărei componente în monoterapie sau în asociere) sau suplimentar la alte tratamente antidiabetice de fond în studiul clinic și din experiența după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe Reacție adversă	Frecvența reacțiilor adverse
Infecții și infestări	
Rinofaringită	mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate (de exemplu hiperreactivitate bronșică)	mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	
Hipoglicemie ¹	foarte frecvente
Acidoză lactică [§]	foarte rare
Scăderea concentrațiilor/carență de vitamina B12 ^{§, †}	frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
Tulburări ale gustului [§]	frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Tuse	mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Apetit alimentar scăzut	mai puțin frecvente
Diaree	frecvente
Greață	frecvente
Pancreatită	rare [#]
Vărsături	mai puțin frecvente
Constipație ²	mai puțin frecvente
Durere abdominală [§]	foarte frecvente
Tulburări hepatobiliare	
Tulburări ale funcției hepatice ²	mai puțin frecvente
Hepatită [§]	foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Angioedem	rare
Urticarie	rare
Eritem [§]	foarte rare
Erupții cutanate tranzitorii	mai puțin frecvente
Prurit	mai puțin frecvente
Pemfigoid bulos	rare [#]
Investigații diagnostice	
Concentrație plasmatică crescută a amilazei	mai puțin frecvente
Concentrație plasmatică crescută a lipazei*	frecvente

* Pe baza creșterilor concentrației lipazei > 3xLSN observate în cadrul studiilor clinice

Pe baza *Studiului privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptin (CARMELINA)*, a se vedea mai jos

§ Reacții adverse identificate pentru metformin în monoterapie. Pentru informații suplimentare, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru metformin.

† Vezi pct. 4.4

¹ Reacție adversă observată la asocierea de Jentaducto cu sulfoniluree

² Reacție adversă observată la asocierea de Jentaducto cu insulină

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

În cadrul unui studiu, linagliptin a fost administrat suplimentar la metformin în asociere cu sulfoniluree. La administrarea de linagliptin și metformin în asociere cu o sulfoniluree, hipoglicemia a fost cel mai frecvent raportat eveniment advers (linagliptin plus metformin plus sulfoniluree 23,9% și placebo plus metformin plus sulfoniluree 16,0%).

La administrarea de linagliptin și metformin în asociere cu insulină, hipoglicemia a fost cel mai frecvent raportat eveniment advers, dar a apărut cu o frecvență comparabilă cu cea pentru asocierea de placebo și metformin cu insulină (linagliptin plus metformin plus insulină 29,5% și placebo plus metformin plus insulină 30,9%), cu o incidență scăzută a episoadelor severe (care au necesitat asistență) (1,5% și 0,9%).

Alte reacții adverse

Tulburările gastro-intestinale, cum sunt greață, vărsături, diaree și pierdere a apetitului alimentar și durere abdominală, apar cel mai frecvent la începutul tratamentului cu Jentaducto sau clorhidrat de metformin și dispar spontan în majoritatea cazurilor. Pentru prevenirea apariției acestor reacții se recomandă administrarea Jentaducto în timpul sau după mese. De asemenea, o creștere treptată a dozei de clorhidrat de metformin poate îmbunătăți tolerabilitatea gastrointestinală.

Studiu privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptin (CARMELINA)

Studiul CARMELINA a evaluat siguranța cardiovasculară și renală a linagliptin în comparație cu placebo la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc CV crescut, dovedit prin antecedente de boală macrovasculară sau renală stabilită (vezi pct. 5.1). Studiul a inclus 3 494 de pacienți tratați cu linagliptin (5 mg) și 3 485 de pacienți tratați cu placebo. Ambele tratamente s-au adăugat la standardul de îngrijire care viza standardele regionale pentru HbA_{1c} și factorii de risc CV. Incidența globală a evenimentelor adverse și a evenimentelor adverse grave la pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost similară cu incidența înregistrată la pacienții cărora li s-a administrat placebo. Datele privind siguranța din acest studiu corespund cu profilul de siguranță al linagliptinului cunoscut anterior.

În cadrul populației tratate, evenimentele hipoglicemice severe (care au necesitat asistență) au fost raportate la 3,0% dintre pacienții tratați cu linagliptin, respectiv la 3,1% dintre pacienții tratați cu placebo. În rândul pacienților care utilizau sulfoniluree la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 2,0% la pacienții tratați cu linagliptin, respectiv de 1,7% la pacienții tratați cu placebo. În rândul pacienților care utilizau insulină la momentul inițial, incidența hipoglicemiei severe a fost de 4,4% la pacienții tratați cu linagliptin, respectiv de 4,9% la pacienții tratați cu placebo.

În perioada de observație globală din cadrul studiului, pancreatita acută adjudecată a fost raportată la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo.

În studiul CARMELINA, pemfigoidul bulos a fost raportat la 0,2% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la niciun pacient tratat cu placebo.

Copii și adolescenți

În general, în studiile clinice efectuate la pacienți copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2, cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, profilul de siguranță al linagliptinului a fost similar celui observat la pacienții adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Linagliptin

În timpul studiilor clinice controlate la subiecți sănătoși, administrarea de doze unice de linagliptin de până la 600 mg (echivalentul a de 120 ori doza recomandată) nu a fost asociată cu o creștere a numărului de evenimente adverse în funcție de doză. Nu există experiență privind administrarea de doze mai mari de 600 mg la om.

Metformin

Hipoglicemia nu a fost observată la administrarea de doze de clorhidrat de metformin de până la 85 g, deși în aceste circumstanțe s-a instalat acidoza lactică. Supradozajul cu clorhidrat de metformin sau existența concomitentă a altor factori de risc poate duce la apariția acidozei lactice. Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital. Cea mai eficientă metodă de îndepărtare a lactatului și a clorhidratului de metformin este hemodializa.

Abordare terapeutică

În cazul unui supradozaj, se recomandă utilizarea măsurilor generale de susținere, de exemplu eliminarea materialelor neabsorbite din tractul gastro-intestinal, asigurarea unei monitorizări clinice și inițierea măsurilor clinice dacă este cazul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în tratarea diabetului zaharat, combinații de medicamente cu administrare orală pentru scăderea glicemiei, codul ATC: A10BD11

Jentaducto combină două medicamente hipoglicemice cu mecanisme de acțiune complementare în vederea îmbunătățirii controlului glicemic la pacienți cu diabet zaharat de tip 2: linagliptin, un inhibitor al 4-dipeptidil-peptidazei (DPP-4), și clorhidrat de metformin din clasa biguanide.

Linagliptin

Mecanism de acțiune

Linagliptin este un inhibitor al enzimei DPP-4 (dipeptidil peptidaza 4), o enzimă care este implicată în inactivarea hormonilor de tip incretin GLP-1 și GIP (peptidă asemănătoare glucagonului 1, polipeptidă insulinotropă dependentă de glucoză). Acești hormoni sunt degradați rapid de către enzima DPP-4. Ambii hormoni de tipul incretinelor sunt implicați în reglarea fiziologică a homeostazei glucozei. Hormonii de tip incretin sunt secretați la o valoare bazală scăzută pe tot parcursul zilei și valoarea lor crește imediat după mese. În prezența unor valori normale sau crescute ale glicemiei, GLP-1 și GIP cresc biosinteza de insulină și secreția din celulele beta pancreatice. În plus, GLP-1 reduce și secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice, rezultând o scădere a glucozei eliberate de ficat. Linagliptin se leagă foarte eficient de DPP-4, într-un mod reversibil, ducând astfel la o creștere susținută și o prelungire a concentrațiilor plasmatiche ale hormonilor de tip incretin active. Linagliptin crește secreția de insulină în mod dependent de glucoză și reduce secreția de glucagon, rezultând în acest mod o îmbunătățire a homeostaziei glucozei. Linagliptin se leagă selectiv de DPP-4, având o selectivitate de > 10 000 ori mai mare decât activitatea *in vitro* a DPP-8 sau a DPP-9.

Metformin

Mecanism de acțiune

Clorhidratul de metformin este o biguanidă cu efect antihyperglicemiant, scăzând atât glicemia în condiții de repaus alimentar, cât și glicemia postprandială. Nu stimulează producerea de insulină și, de aceea, nu provoacă hipoglicemie.

Clorhidratul de metformin poate acționa prin 3 mecanisme:

- (1) reducerea sintezei hepatice de glucoză prin inhibarea gluconeogenezei și glicogenolizei,
- (2) la nivel muscular, prin creșterea sensibilității la insulină, îmbunătățirea absorbției periferice și utilizării glucozei
- (3) și absorbția încetinită a glucozei la nivel intestinal.

Clorhidratul de metformin stimulează sinteza intracelulară de glicogen prin acțiunea sa asupra glicogen sintazei.

Clorhidratul de metformin crește capacitatea de transport a tuturor transportorilor de glucoză membranari (GLUT) cunoscuți.

La om, independent de acțiunea sa asupra glicemiei, clorhidratul de metformin are efect favorabil asupra metabolismului lipidic. Acest lucru a fost evidențiat la administrarea de doze terapeutice în studii clinice controlate, pe termen mediu și lung: clorhidratul de metformin reduce concentrațiile plasmatiche ale colesterolului total, colesterolului LDL și trigliceridelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Linagliptin asociat administrării de metformin

Eficacitatea și siguranța linagliptin administrat în asociere cu metformin au fost studiate în cadrul unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, la pacienți cu control glicemic insuficient cu metformin în monoterapie. Linagliptin adăugat metforminului a asigurat o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA_{1c} (modificare -0,64% comparativ cu placebo), față de valoarea mediană inițială de 8%. Linagliptin a evidențiat, de asemenea, o îmbunătățire semnificativă a glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) cu -21,1 mg/dl și a glicemiei postprandiale la 2 ore (PPG) cu -67,1 mg/dl, comparativ cu placebo, precum și un procent mai mare de pacienți care au atins nivelul țintă al HbA_{1c} de < 7,0% (28,3% pacienți tratați cu linagliptin *versus* 11,4% tratați cu placebo). Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienți tratați cu linagliptin a fost similară cu cea observată când s-a administrat placebo. Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri.

Într-un studiu cu design factorial de tratament inițial, controlat cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni, linagliptin 2,5 mg administrat de două ori pe zi în combinație cu metformin (500 mg sau 1 000 mg de două ori pe zi) a asigurat îmbunătățiri semnificative ale parametrilor glicemici comparativ cu fiecare monoterapie în parte, așa cum este prezentat în Tabelul 3 (valoare bazală medie a HbA_{1c} de 8,65%).

Tabelul 3: Parametrii glicemici la vizita finală (studiu de 24 săptămâni) pentru linagliptin și metformin, în monoterapie și în combinație la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 inadecvat controlat prin dietă și exerciții fizice

	Placebo	Linagliptin 5 mg o dată pe zi*	Clorhidrat de metformin 500 mg de două ori pe zi	Linagliptin 2,5 mg de două ori pe zi ¹ + clorhidrat de metformin 500 mg de două ori pe zi	Clorhidrat de metformin 1 000 mg de două ori pe zi	Linagliptin 2,5 mg de două ori pe zi ¹ + clorhidrat de metformin 1 000 mg de două ori pe zi
HbA_{1c} (%)						
Număr de pacienți	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Nivel bazal (media)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Modificare față de nivelul bazal (medie ajustată)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Diferența față de placebo (medie ajustată) (ÎI 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)
Pacienți (n, %) care au atins HbA _{1c} < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacienți (%) cărora li s-a administrat tratament de urgență	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
Glicemie în condiții de repaus alimentar (mg/dl)						
Număr de pacienți	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Nivel bazal (media)	203	195	191	199	191	196
Modificare față de nivelul bazal (medie ajustată)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Diferența față de placebo (medie ajustată) (ÎI 95%)	--	-19 (-31, -6)	-26 (-38, -14)	-43 (-56, -31)	-42 (-55, -30)	-60 (-72, -47)

¹ Doza totală zilnică de linagliptin este egală cu 5 mg

Reducerile medii față de nivelul bazal ale HbA_{1c} au fost în general mai mari pentru pacienții cu valori bazale mai mari ale HbA_{1c}. Efectele asupra lipidelor plasmatice au fost în general neutre. Scăderea greutatei corporale în cazul asocierii de linagliptin și metformin a fost similară cu cea observată pentru metformin în monoterapie sau placebo; nu a existat nicio modificare față de valoarea bazală a greutatei corporale pentru pacienții tratați doar cu linagliptin. Incidența cazurilor de hipoglicemie a fost similară pentru toate grupurile de tratament (placebo 1,4%, linagliptin 5 mg 0%, metformin 2,1% și linagliptin 2,5 mg plus metformin de două ori pe zi 1,4%).

Eficacitatea și siguranța linagliptinului 2,5 mg de două ori pe zi *versus* 5 mg o dată pe zi, în combinație cu metformin la pacienți insuficient controlați glicemic prin monoterapie cu metformin, au fost evaluate într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni. Linagliptin 5 mg o dată pe zi și 2,5 mg de două ori pe zi au asigurat reduceri comparabile (ÎI: -0,07; 0,19) și semnificative ale HbA_{1c} de -0,80% (față de nivelul bazal de 7,98%) și de -0,74% (față de nivelul bazal de 7,96%), comparativ cu placebo. Incidența apariției hipoglicemiei observate la pacienții tratați cu linagliptin a fost similară cu cea observată atunci când s-a administrat placebo. Greutatea corporală nu a fost semnificativ diferită între grupuri.

Linagliptin adăugat la tratamentul combinat cu metformin și sulfoniluree

Un studiu controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, a fost derulat pentru a evalua eficacitatea și siguranța linagliptinului 5 mg comparativ cu placebo, la pacienți cu un control glicemic inadecvat sub tratament cu o combinație de metformin și sulfoniluree. Linagliptin a asigurat o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA_{1c} (modificare de -0,62% comparativ cu placebo) față de valoarea medie inițială a HbA_{1c} de 8,14%. Linagliptin a demonstrat de asemenea îmbunătățiri semnificative la pacienții care au atins ținta HbA_{1c} de < 7,0% (31,2% pentru linagliptin *versus* 9,2% pentru placebo) și, de asemenea, reducerea glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) cu -12,7 mg/dl comparativ cu placebo. Greutatea corporală nu a diferit semnificativ între grupuri.

Linagliptin adăugat la tratamentul combinat cu metformin și empagliflozin

La pacienții cu un control inadecvat al glicemiei prin administrarea de metformin și empagliflozin (10 mg (n = 247) sau 25 mg (n = 217)), tratamentul adăugat cu durata de 24 săptămâni cu linagliptin 5 mg a generat scăderi medii ajustate față de valoarea inițială ale HbA_{1c} de -0,53% (diferență semnificativă, comparativ cu placebo administrat suplimentar -0,32% (ÎI 95% -0,52; -0,13) și respectiv -0,58% (diferență semnificativă comparativ cu placebo administrat suplimentar -0,47% (ÎI 95% -0,66; -0,28)). O proporție semnificativă statistic de pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} ≥ 7,0% și tratați cu linagliptin 5 mg au atins o valoare țintă a HbA_{1c} de < 7% comparativ cu placebo.

Linagliptin adăugat la tratamentul combinat cu metformin și insulină

Un studiu controlat cu placebo, cu durata de 24 săptămâni, a fost derulat pentru a evalua eficacitatea și siguranța linagliptinului 5 mg administrat concomitent cu insulină, cu sau fără metformin. 83% dintre pacienți au utilizat metformin în combinație cu insulină în acest studiu. Linagliptin în combinație cu metformin și insulină a asigurat îmbunătățiri semnificative ale HbA_{1c} în acest subgrup, cu o modificare medie ajustată de -0,68 % (ÎI: -0,78; -0,57) față de valoarea bazală (valoarea bazală medie a HbA_{1c} de 8,28%) comparativ cu placebo în combinație cu metformin plus insulină. Nu au existat modificări semnificative ale greutatei corporale în niciunul dintre grupuri.

Linagliptin date la 24 luni, ca tratament adăugat la metformin comparativ cu glimepiridă

Într-un studiu în care s-a comparat eficacitatea și siguranța adăugării de linagliptin 5 mg sau glimepiridă (doza medie de 3 mg) la pacienți la care nu s-a obținut un control glicemic adecvat în urma administrării metforminului în monoterapie, reducerea medie a valorii HbA_{1c} a fost de -0,16% după administrarea de linagliptin (valoare medie inițială a HbA_{1c} de 7,69%) și de -0,36% după administrarea de glimepiridă (valoare medie inițială a HbA_{1c} de 7,69%) cu o diferență medie a tratamentului de 0,20% (ÎI 97,5%: 0,09; 0,299). Incidența hipoglicemiei la grupul tratat cu linagliptin (7,5%) a fost semnificativ mai mică decât cea a grupului tratat cu glimepiridă (36,1%). Pacienții tratați cu linagliptin au prezentat o scădere medie semnificativă a greutatei corporale față de nivelul bazal comparativ cu o creștere semnificativă a greutatei corporale la pacienții cărora li s-a administrat glimepiridă (-1,39 *versus* +1,29 kg).

Linagliptin ca tratament adăugat la vârstnici (vârsta ≥ 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2

Eficacitatea și siguranța administrării de linagliptin la vârstnici (vârsta ≥ 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2 au fost evaluate într-un studiu dublu-orb cu durată de 24 săptămâni. Pacienților li s-a administrat metformin și/sau/sulfoniluree și/sau insulină ca tratament de fond. Dozele tratamentului antidiabetic de fond au fost menținute stabile pe parcursul primelor 12 săptămâni, după care au fost permise ajustări. Administrarea de linagliptin a asigurat îmbunătățiri semnificative ale HbA_{1c} (o modificare de -0,64% comparativ cu placebo după 24 săptămâni) față de valoarea medie bazală a HbA_{1c} de 7,8%. De asemenea, administrarea de linagliptin a evidențiat îmbunătățiri semnificative ale valorilor glicemiei a jeun (FPG) comparativ cu placebo. Greutatea corporală nu a fost diferită semnificativ între grupuri.

Într-o analiză cumulată a pacienților vârstnici (vârsta ≥ 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2 (n = 183) cărora li s-a administrat concomitent metformin și insulină bazală ca tratament de fond, administrarea de linagliptin în combinație cu metformin plus insulină a asigurat o îmbunătățire semnificativă a parametrilor HbA_{1c} cu o ajustare medie de -0,81% (ÎI: -1,01; -0,61) față de valoarea bazală (valoarea bazală medie al HbA_{1c} de 8,13%) comparativ cu placebo în combinație cu metformin plus insulină.

Studiu privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptin (CARMELINA)

CARMELINA a fost un studiu randomizat la care au participat 6 979 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și risc CV crescut, dovedit prin antecedente de boală macrovasculară sau renală stabilită, care au fost tratați cu linagliptin 5 mg (3 494 pacienți) sau placebo (3 485 pacienți) adăugat la standardul de îngrijire care viza standardele regionale pentru HbA_{1c}, factorii de risc CV și boala renală. Populația de studiu a inclus 1 211 pacienți (17,4%) cu vârsta ≥ 75 ani și 4 348 pacienți (62,3%) cu insuficiență renală. Aproximativ 19% din populație a avut RFG_e între ≥ 45 și < 60 ml/min/1,73 m², 28% din populație a avut RFG_e între ≥ 30 și < 45 ml/min/1,73 m², iar 15% a avut RFG_e < 30 ml/min/1,73 m². Valoarea medie a HbA_{1c} la momentul inițial a fost de 8,0%.

Studiul a fost structurat pentru a demonstra non-inferioritatea privind criteriul final principal de evaluare cardiovascular, care a fost compus din prima apariție a decesului de cauză cardiovasculară sau a unui infarct miocardic (IM) non-letal sau a unui accident vascular cerebral non-letal (3P-MACE, evenimente adverse cardiovasculare majore cu 3 puncte). Criteriul final de evaluare compus renal a fost definit drept deces de cauză renală sau boală renală în stadiu final susținută sau scădere susținută cu 40% sau mai mult a RFG_e.

După o monitorizare mediană de 2,2 ani, linagliptin, atunci când a fost adăugat la standardul de îngrijire, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore și nici riscul de evenimente renale produse ca rezultat. Nu a crescut riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, acesta fiind un criteriu final de evaluare adjuocat suplimentar, observat în comparație cu standardul de îngrijire fără linagliptin la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (tabelul 4).

Tabelul 4: Rezultatele cardiovasculare și renale pe grupuri de tratament în studiul CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Indice de risc
	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1 000 PA*	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1 000 PA *	(ÎÎ 95%)
Număr de pacienți	3 494		3 485		
Criteriul primar CV compus (deces de cauză cardiovasculară, IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Criteriul secundar renal compus (deces de cauză renală, boală renală în stadiu final, scădere susținută cu 40% a RFG _e)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Mortalitatea de orice cauză	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Deces de cauză CV	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PA = pacient-ani

** Test de non-inferioritate pentru a demonstra că limita superioară a ÎÎ 95% pentru indicele de risc este mai mică de 1,3

În analizele privind evoluția albuminuriei (modificare de la albuminurie normală la micro- sau macroalbuminurie sau de la microalbuminurie la macroalbuminurie), indicele de risc estimat a fost de 0,86 (ÎÎ 95% 0,78, 0,95) pentru linagliptin față de placebo.

Studiu privind siguranța cardiovasculară a linagliptin (CAROLINA)

CAROLINA a fost un studiu randomizat efectuat la 6 033 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 în stadiu incipient și risc CV crescut sau complicații stabilite, care au fost tratați cu linagliptin 5 mg (3 023) sau glimepiridă 1-4 mg (3 010) adăugat(ă) la asistența medicală standard (inclusiv tratament de fond cu metformin la 83% dintre pacienți), vizând standardele regionale pentru HbA_{1c} și factorii de risc CV. Vârsta medie pentru populația de studiu a fost de 64 ani și studiul a inclus 2 030 pacienți (34%) cu vârsta ≥ 70 ani. Populația de studiu a inclus 2 089 pacienți (35%) cu boală cardiovasculară și 1 130 pacienți (19%) cu insuficiență renală, cu RFG_e < 60 ml/min și 1,73 m² la momentul inițial. Media HbA_{1c} la momentul inițial a fost 7,15%.

Studiul a fost structurat pentru a demonstra non-inferioritatea privind criteriul final principal de evaluare cardiovascular, care a fost compus din prima apariție a decesului de cauză cardiovasculară sau a unui infarct miocardic (IM) non-letal sau a unui accident vascular cerebral non-letal (3P-MACE, evenimente adverse cardiovasculare majore cu 3 puncte).

După o monitorizare mediană de 6,25 ani, linagliptin, adăugat la asistența medicală standard, nu a crescut riscul de evenimente adverse cardiovasculare majore (tabelul 5) comparativ cu glimepirida. Rezultatele au fost concordante pentru pacienții tratați cu sau fără metformin.

Tabelul 5: Evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și mortalitatea pe grupuri de tratament în studiul CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiridă (1-4 mg)		Indice de risc (Î 95%)
	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1 000 PA*	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1 000 PA *	
Număr de pacienți	3 023		3 010		
Criteriul primar CV compus (deces de cauză cardiovasculară, IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mortalitatea de orice cauză	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Deces de cauză CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PA = pacient-ani

** Test de non-inferioritate pentru a demonstra că limita superioară a Î 95% pentru indicele de risc este mai mică de 1,3

Pentru întreaga perioadă de tratament (timpul median de tratament 5,9 ani), rata pacienților cu hipoglicemie moderată sau severă a fost de 6,5% pentru cei tratați cu linagliptin față de 30,9% pentru cei tratați cu glimepiridă; hipoglicemia severă a apărut la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptin față de 2,2% dintre pacienții tratați cu glimepiridă.

Metformin

Studiul prospectiv randomizat (UKPDS) a demonstrat beneficiile pe termen lung ale controlului glicemic intensiv la pacienți cu diabet zaharat tip 2. Analiza rezultatelor pentru pacienții supraponderali tratați cu metformin după eșecul dietei singure a arătat:

- o reducere semnificativă a riscului absolut al oricărei complicații legate de diabetul zaharat în grupul tratat cu metformin (29,8 evenimente/1 000 pacient-ani) *versus* dietă singură (43,3 evenimente/1 000 pacient-ani), $p = 0,0023$ și *versus* grupurile combinate tratate în monoterapie cu sulfoniluree și insulină (40,1 evenimente/1 000 pacient-ani), $p = 0,0034$
- o reducere semnificativă a riscului absolut al mortalității legate de diabetul zaharat: metformin 7,5 evenimente/1 000 pacient-ani, dietă singură 12,7 evenimente/1 000 pacient-ani, $p = 0,017$
- o reducere semnificativă a riscului absolut al mortalității totale: metformin 13,5 evenimente/1 000 pacient-ani *versus* dietă singură 20,6 evenimente/1 000 pacient-ani, ($p = 0,011$) și *versus* grupurile combinate tratate în monoterapie cu sulfoniluree și insulină 18,9 evenimente/1 000 pacient-ani ($p = 0,021$)
- o reducere semnificativă a riscului absolut de infarct miocardic: metformin 11 evenimente/1 000 pacient-ani, dietă singură 18 evenimente/1 000 pacient-ani, ($p = 0,01$).

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța clinică a empagliflozin 10 mg, cu o potențială creștere a dozei la 25 mg sau a linagliptin 5 mg o dată pe zi au fost studiate la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu DZT2, în cadrul unui studiu în regim dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele (DINAMO) pe o durată de 26 săptămâni, cu o perioadă de extensie pentru siguranță, cu tratament activ, în regim dublu-orb, cu durată de până la 52 săptămâni. 91% dintre pacienții din studiu urmau tratament de fond cu metformin în plus față de dietă și exerciții fizice.

La momentul inițial, valoarea medie a HbA1c a fost de 8,03%. Tratamentul cu linagliptin 5 mg nu a furnizat o îmbunătățire semnificativă a valorii HbA1c. Diferența dintre tratamente a modificării medii ajustate a valorii HbA1c după 26 săptămâni între linagliptin și placebo a fost de -0,34% (Î 95% -0,99; 0,30; $p = 0,2935$). Modificarea medie ajustată a valorii HbA1c față de momentul inițial a fost de 0,33% la pacienții tratați cu linagliptin și de 0,68% la pacienții la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Studiile de bioechivalență efectuate la subiecți sănătoși au demonstrat că asocierea din Jentaducto comprimate (linagliptin/clorhidrat de metformin) este bioechivalentă cu administrarea concomitentă a comprimatelor individuale de linagliptin și de clorhidrat de metformin.

Administrarea de Jentaducto 2,5/1 000 mg împreună cu alimente nu a modificat expunerea generală la linagliptin. Deși administrarea de metformin nu a produs nicio schimbare a ASC, totuși concentrația plasmatică medie maximă de metformin a scăzut cu 18% în cazul în care a fost administrată împreună cu alimente. Atunci când metformin a fost administrat împreună cu alimente, s-a observat o întârziere cu 2 ore a apariției concentrațiilor plasmatice maxime. Aceste modificări nu par a fi semnificative clinic.

Următoarele afirmații reflectă proprietățile farmacocinetice ale fiecărei substanțe active din Jentaducto.

Linagliptin

Proprietățile farmacocinetice ale linagliptinului au fost intens studiate la subiecți sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. După administrarea unei doze orale de 5 mg la voluntari sănătoși sau pacienți, linagliptin a fost absorbit rapid, atingând concentrația plasmatică maximă (T_{max} median) la 1,5 ore post-administrare.

Concentrația plasmatică de linagliptin scade într-o manieră trifazică cu un timp de înjumătățire prin eliminare prelungit (timp de înjumătățire prin eliminare pentru linagliptin de peste 100 ore), ceea ce se datorează cu mare probabilitate modului de legare strâns, saturat, a linagliptin de DPP-4 și nu contribuie la acumularea substanței active. Timpul de înjumătățire efectiv privind acumularea de linagliptin, așa cum a fost determinat după administrări orale de doze multiple a 5 mg linagliptin, este de aproximativ 12 ore. După administrarea unei doze zilnice unice de 5 mg linagliptin, concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă până la a treia doză. ASC plasmatică pentru linagliptin a crescut cu aproximativ 33% după administrarea de doze de 5 mg la starea de echilibru față de doza inițială. Coeficienții intra-individual și inter-individual ai variației ASC pentru linagliptin au fost mici (12,6% și respectiv 28,5%). Din cauza dependenței de concentrație a legării linagliptin de DPP-4, farmacocinetica linagliptinului bazată pe expunerea totală nu este liniară; ASC plasmatică totală pentru linagliptin a crescut într-un mod mai puțin proporțional cu doza, în timp ce ASC nelegată crește într-un mod proporțional cu doza. Farmacocinetica linagliptinului a fost în general similară pentru subiecții sănătoși și pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută pentru linagliptin este de aproximativ 30%. Administrarea concomitentă a unei mese cu conținut crescut de grăsimi și linagliptin a prelungit timpul de atingere a C_{max} cu 2 ore și a diminuat C_{max} cu 15%, dar nu s-a observat nicio influență asupra ASC_{0-72h}. Nu sunt de așteptat efecte cu relevanță clinică din cauza modificărilor C_{max} și T_{max} ; în consecință, linagliptin poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

Ca o consecință a legării tisulare, volumul de distribuție aparent mediu la starea de echilibru după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 5 mg linagliptin la subiecți sănătoși este de aproximativ 1 110 litri, indicând faptul că linagliptin se distribuie intens la nivel tisular. Legarea de proteinele plasmatice a linagliptin este dependentă de concentrație, scăzând de la aproximativ 99% la 1 nmol/l până la 75-89% la ≥ 30 nmol/l, ceea ce reflectă saturația legării de DPP-4 odată cu creșterea

concentrației de linagliptin. La concentrații crescute, atunci când nivelul de saturație al DPP-4 este maxim, 70-80% din linagliptin se leagă de alte proteine plasmatiche decât DPP-4, în timp ce 20-30% se regăsesc sub formă nelegată în plasmă.

Metabolizare

După administrarea orală a unei doze de 10 mg linagliptin [¹⁴C], aproximativ 5% din radioactivitate a fost excretată prin urină. Metabolizarea joacă un rol secundar în eliminarea linagliptin. A fost detectat un metabolit principal cu o expunere relativă de 13,3 % din linagliptin la starea de echilibru, inactiv din punct de vedere farmacologic și care nu contribuie la activitatea de inhibare a DPP-4 exercitată de linagliptin.

Eliminare

După administrarea orală a unei doze de linagliptin [¹⁴C] la subiecți sănătoși, aproximativ 85% din radioactivitatea administrată a fost eliminată prin materiile fecale (80%) sau urină (5%) în decurs de 4 zile de la administrare. Clearance-ul renal la starea de echilibru este de aproximativ 70 ml/min.

Insuficiență renală

În condițiile stării de echilibru, expunerea la linagliptin a pacienților cu insuficiență renală ușoară a fost comparabilă cu cea a subiecților sănătoși. În cazul insuficienței renale moderate, a fost observată o creștere moderată a expunerii de aproximativ 1,7 ori prin comparație cu grupul de control. S-a observat o creștere a expunerii la pacienții cu DZ de tip 2 cu insuficiență renală severă de aproximativ 1,4 ori comparativ cu pacienții cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală. Predicțiile referitoare la ASC a linagliptin la starea de echilibru la pacienții cu boală renală în stadiu terminal au indicat o expunere comparabilă cu cea a pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă. În plus, nu este de așteptat ca linagliptin să fie eliminat într-un grad cu semnificație terapeutică prin hemodializă sau dializă peritoneală. Nu se recomandă ajustarea dozelor de linagliptin la pacienții cu insuficiență renală; astfel, tratamentul cu linagliptin poate fi continuat cu un singur comprimat pentru aceeași doză zilnică totală de 5 mg în cazul în care administrarea de Jentaducto este oprită din cauza dovezilor de insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă (conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și C_{max} a linagliptin au fost similare cu cele ale subiecților de control sănătoși corespunzători, după administrarea de doze repetate de linagliptin 5 mg.

Indice de masă corporală (IMC)

Indicele de masă corporală nu are influență clinic relevantă asupra farmacocineticii linagliptinului, afirmație bazată pe o analiză de farmacocinetică populațională a datelor din studii de fază I și II. Studiile clinice efectuate anterior autorizării de punere pe piață au fost efectuate la pacienți cu IMC până la 40 kg/m².

Sex

Sexul nu are influență clinic relevantă asupra farmacocineticii linagliptinului, afirmație bazată pe o analiză de farmacocinetică populațională a datelor din studii de fază I și II.

Vârstnici

Vârsta nu are influență clinic relevantă asupra farmacocineticii linagliptinului, afirmație bazată pe o analiză de farmacocinetică populațională a datelor din studii de fază I și II. Persoanele în vârstă (65 până la 80 ani, cel mai vârstnic pacient a avut 78 ani) au prezentat concentrații plasmatiche de linagliptin comparabile cu cele ale subiecților mai tineri. Concentrațiile plasmatiche de linagliptin au fost de asemenea măsurate la vârstnici (vârsta ≥ 70 ani) cu diabet zaharat de tip 2 într-un studiu de fază III cu durata de 24 săptămâni. Concentrațiile plasmatiche de linagliptin din acest studiu au fost în rând cu valorile observate anterior la pacienți mai tineri cu diabet zaharat de tip 2.

Copii și adolescenți

Un studiu de fază 2 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamica a 1 mg și 5 mg de linagliptin la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între ≥ 10 și < 18 ani, cu diabet

zaharat de tip 2. Răspunsurile observate din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic au fost în concordanță cu cele constatate la subiecții adulți. Linagliptin 5 mg a demonstrat superioritate față de linagliptin 1 mg cu privire la inhibarea DPP-4 la concentrația minimă (72% față de 32%, $p = 0,0050$) și o reducere mai mare din punct de vedere numeric cu privire la modificarea medie ajustată a HbA_{1c} față de momentul inițial (-0,63% față de -0,48%, valoare ne semnificativă). Din cauza naturii limitate a setului de date, rezultatele trebuie interpretate cu prudență.

În cadrul unui studiu de fază 3 efectuat la copii și adolescenți au fost examinați parametrii farmacocinetici și farmacodinamici (modificarea valorii HbA_{1c} față de momentul inițial) ai dozei de linagliptin 5 mg la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani, cu diabet zaharat de tip 2. În general, relația expunere-răspuns observată a fost comparabilă între pacienții adulți și pacienții copii și adolescenți, însă cu un efect estimat al medicamentului mai redus la copii. Administrarea orală a linagliptinului a determinat o expunere în intervalul observat la pacienții adulți. Media geometrică a concentrațiilor minime observate și media geometrică a concentrațiilor la 1,5 ore după administrare (reprezentând o concentrație în jurul t_{max}) la starea de echilibru au fost de 4,30 nmol/l, respectiv 12,6 nmol/l. Concentrațiile plasmatice corespunzătoare la pacienții adulți au fost de 6,04 nmol/l și 15,1 nmol/l.

Rasa

Rasa nu a avut influență clinic relevantă asupra concentrațiilor plasmatice de linagliptin, afirmație bazată pe o analiză cumulată a datelor disponibile privind farmacocinetica la pacienți de origine caucaziană, hispanică, africană și asiatică. Suplimentar, caracteristicile farmacocinetice ale linagliptinului s-au dovedit a fi similare la subiecții sănătoși de origine japoneză, chineză și caucaziană, precum și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 de origine afro-americană, așa cum reiese din studiile de fază I dedicate.

Metformin

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de metformin, T_{max} este atinsă în 2,5 ore. Biodisponibilitatea absolută a 500 mg sau 850 mg clorhidrat de metformin comprimate este de aproximativ 50-60% la subiecții sănătoși. După administrarea orală, fracțiunea neabsorbită recuperată din materiile fecale a fost de 20-30%.

După administrarea orală, absorbția clorhidratului de metformin este saturabilă și incompletă. Se presupune că farmacocinetica absorbției clorhidratului de metformin este non-liniară.

În limitele dozelor și ale schemei de administrare recomandate pentru clorhidratul de metformin, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse în circa 24-48 ore și sunt în general mai mici de 1 microgram/ml. În studiile clinice controlate, concentrațiile plasmatice maxime de clorhidrat de metformin (C_{max}) nu au depășit 5 micrograme/ml, chiar și la doze maxime.

Ingestia concomitentă de alimente scade gradul și întârzie ușor absorbția clorhidratului de metformin. După administrarea unei doze de 850 mg, s-a observat o scădere a concentrației plasmatice maxime cu 40%, o scădere cu 25% a ASC (aria de sub curbă) și o prelungire cu 35 minute a timpului până la atingerea concentrației plasmatice maxime. Relevanța clinică a acestor scăderi este necunoscută.

Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este neglijabilă. Clorhidratul de metformin se distribuie în eritrocite. Concentrația sanguină maximă este mai mică decât concentrația plasmatică maximă și sunt atinse în aproximativ același moment. Se pare că eritrocitele reprezintă un compartiment de distribuție secundar. Volumul de distribuție (V_d) mediu este în limitele de 63-276 l.

Metabolizare

Clorhidratul de metformin este excretat nemodificat prin urină. La om nu au fost identificați metaboliți.

Eliminare

Clearance-ul renal al clorhidratului de metformin este > 400 ml/min, indicând faptul că se elimină prin filtrare glomerulară și secreție tubulară. După administrarea unei doze orale, timpul terminal aparent de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 6,5 ore.

În cazul în care funcția renală este afectată, clearance-ul renal este scăzut proporțional cu valoarea creatininei și astfel timpul de înjumătățire prin eliminare este prelungit, determinând creșterea concentrației plasmatice de clorhidrat de metformin.

Copii și adolescenți

Studiu cu doză unică: după o doză unică de 500 mg clorhidrat de metformin, s-a observat că la copii și adolescenți profilul farmacocinetic este similar cu cel al adulților sănătoși.

Studiu cu doze multiple: datele se limitează la un singur studiu. După administrări repetate ale unor doze de 500 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile la copii și adolescenți, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și expunerea sistemică (ASC_{0-t}) au fost reduse cu aproximativ 33% și respectiv 40%, comparativ cu adulții cu diabet zaharat la care s-au administrat repetat doze de 500 mg de două ori pe zi, timp de 14 zile. Din moment ce doza se stabilește treptat, individual în funcție de controlul glicemic, aceste informații au o relevanță clinică limitată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Linagliptin plus metformin

Studiile de toxicitate generală efectuate la șobolani s-au desfășurat timp de până la 13 săptămâni cu administrarea concomitentă de linagliptin și metformin. Singura interacțiune observată între linagliptin și metformin a fost o încetinire a creșterii greutatei corporale. La valori de expunere ASC de la 2 până la 23 ori expunerea la om, nu s-au observat alte efecte de toxicitate cumulativă cauzate de administrarea asociată de linagliptin și metformin.

Un studiu de dezvoltare embriofetală desfășurat la femele gestante de șobolan nu a indicat vreun efect teratogen care să fie atribuit administrării asociate de linagliptin și metformin la niveluri de expunere ASC de până la 4, respectiv 30 ori expunerea la om.

Linagliptin

În ceea ce privește toxicitatea după doze repetate de linagliptin care depășesc de 300 ori expunerea la om, organele țintă principale vizate la șobolani și șoareci au fost ficatul, rinichii și tractul gastro-intestinal.

La șobolani, efectele asupra organelor de reproducere, tiroidei și organelor limfatice au fost observate la niveluri de peste 1 500 ori expunerea la om. La câini s-au observat reacții pseudo-alergice intense la administrarea de doze medii, care au determinat secundar modificări cardiovasculare, considerate a fi specifice rasei canine. În ceea ce privește toxicitatea după doze care depășesc de 450 ori expunerea la om, organele țintă principale vizate la maimuțele *Cynomolgus* au fost ficatul, rinichii, stomacul, organele de reproducere, timusul, splina și ganglionii limfatici. La valori de peste 100 ori expunerea la om, principala reacție la aceste maimuțe a fost iritația gastrică.

Linagliptin și principalul său metabolit nu prezintă potențial genotoxic.

Studiile de carcinogeneză desfășurate timp de 2 ani nu au evidențiat semne de carcinogeneză la șobolani sau șoareci masculi după administrarea orală. O incidență semnificativ mai mare a limfoamelor maligne observate exclusiv la femele de șoarece la doze maxime (> 200 ori expunerea la om) este considerată a fi irelevantă pentru om (explicația: nu este în legătură cu tratamentul, ci cu marea variabilitate privind incidența de fond). Pe baza acestor studii se poate spune că nu sunt motive de îngrijorare privind carcinogeneza la om.

Nivelul NOAEL (valoare a dozei la care nu se observă reacții adverse, no observable adverse effect level) pentru fertilitate, dezvoltare embrionară incipientă și teratogenitate la șobolani a fost stabilit la > 900 ori expunerea la om. Nivelul NOAEL pentru șobolani privind toxicitatea maternă, embrio-fetală și asupra puilor a fost stabilit la de 49 ori expunerea la om. Nu au fost observate efecte teratogene la iepuri la niveluri de expunere de $> 1 000$ ori expunerea la om. Un nivel NOAEL de

78 ori expunerea la om a fost dedus pentru toxicitatea embrio-fetală la iepuri și de 2,1 ori expunerea la om pentru toxicitatea maternă. Astfel, este puțin probabil ca linagliptinul să afecteze reproducerea la om în limitele terapeutice recomandate.

Metformin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Arginină

Copovidonă

Stearat de magneziu

Amidon de porumb

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Talc

Oxid galben de fier (E172)

Oxid roșu de fier (E172)

Propilenglicol

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

Film

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Talc

Oxid roșu de fier (E172)

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

Blister

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

- Ambalaje de 10×1 , 14×1 , 28×1 , 30×1 , 56×1 , 60×1 , 84×1 , 90×1 , 98×1 , 100×1 și 120×1 comprimate filmate și ambalaje multiple de 120 (2 ambalaje de 60×1), 180 (2 ambalaje de 90×1), 180 (3 ambalaje de 60×1) și 200 (2 ambalaje de 100×1) comprimate filmate în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate formate din folie de aluminiu și o folie din PVC/policlorotrifluoretină/PVC.
- Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu capac cu filet din plastic și căptușeală de sigilare (folie laminată de aluminiu-poliester) și desicant silicagel. Mărimi de ambalaj de 14, 60 și 180 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate

EU/1/12/780/001 (10×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/002 (14×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/003 (28×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/004 (30×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/005 (56×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/006 (60×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/007 (84×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/008 (90×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/009 (98×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/010 (100×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/011 (120×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/012 (14 comprimate filmate, flacon)
EU/1/12/780/013 (60 comprimate filmate, flacon)
EU/1/12/780/014 (180 comprimate filmate, flacon)
EU/1/12/780/029 ($120 (2 \times 60 \times 1)$ comprimate filmate)
EU/1/12/780/030 ($180 (2 \times 90 \times 1)$ comprimate filmate)
EU/1/12/780/031 ($200 (2 \times 100 \times 1)$ comprimate filmate)
EU/1/12/780/035 ($180 (3 \times 60 \times 1)$ comprimate filmate)

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate

EU/1/12/780/015 (10×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/016 (14×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/017 (28×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/018 (30×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/019 (56×1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/020 (60×1 comprimate filmate)

EU/1/12/780/021 (84 × 1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/022 (90 × 1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/023 (98 × 1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/024 (100 × 1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/025 (120 × 1 comprimate filmate)
EU/1/12/780/026 (14 comprimate filmate, flacon)
EU/1/12/780/027 (60 comprimate filmate, flacon)
EU/1/12/780/028 (180 comprimate filmate, flacon)
EU/1/12/780/032 (120 (2 × 60 × 1) comprimate filmate)
EU/1/12/780/033 (180 (2 × 90 × 1) comprimate filmate)
EU/1/12/780/034 (200 (2 × 100 × 1) comprimate filmate)
EU/1/12/780/036 (180 (3 × 60 × 1) comprimate filmate)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iulie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 martie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 × 1 comprimate filmate
14 × 1 comprimate filmate
28 × 1 comprimate filmate
30 × 1 comprimate filmate
56 × 1 comprimate filmate
60 × 1 comprimate filmate
84 × 1 comprimate filmate
90 × 1 comprimate filmate
98 × 1 comprimate filmate
100 × 1 comprimate filmate
120 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

**AMBALAJE MULTIPLE – CUTIE INTERMEDIARĂ FĂRĂ CHENAR ALBASTRU –
2,5 mg/850 mg COMPRIMATE FILMATE**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

60 × 1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.
90 × 1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.
100 × 1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA ÎNVELIȘULUI EXTERIOR AL AMBALAJULUI MULTIPLU – ÎNFĂȘURAT ÎN FOLIE TRANSPARENTĂ – CU CHENAR ALBASTRU – 2,5 mg/850 mg COMPRIMATE FILMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu ce cuprinde 2 ambalaje, fiecare conținând 60 × 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu ce cuprinde 2 ambalaje, fiecare conținând 90 × 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu ce cuprinde 2 ambalaje, fiecare conținând 100 × 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu ce cuprinde 3 ambalaje, fiecare conținând 60 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE PENTRU BLISTERE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

10 × 1 comprimate filmate
14 × 1 comprimate filmate
28 × 1 comprimate filmate
30 × 1 comprimate filmate
56 × 1 comprimate filmate
60 × 1 comprimate filmate
84 × 1 comprimate filmate
90 × 1 comprimate filmate
98 × 1 comprimate filmate
100 × 1 comprimate filmate
120 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. (E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim (Logo)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**AMBALAJE MULTIPLE – CUTIE INTERMEDIARĂ FĂRĂ CHENAR ALBASTRU –
2,5 mg/1 000 mg COMPRIMATE FILMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

60 × 1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.
90 × 1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.
100 × 1 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETA ÎNVELIȘULUI EXTERIOR AL AMBALAJULUI MULTIPLU – ÎNFĂȘURAT ÎN FOLIE TRANSPARENTĂ – CU CHENAR ALBASTRU – 2,5 mg/1 000 mg COMPRIMATE FILMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Ambalaj multiplu ce cuprinde 2 ambalaje, fiecare conținând 60 × 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu ce cuprinde 2 ambalaje, fiecare conținând 90 × 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu ce cuprinde 2 ambalaje, fiecare conținând 100 × 1 comprimate filmate
Ambalaj multiplu ce cuprinde 3 ambalaje, fiecare conținând 60 × 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI ETICHETĂ - FLACON PEÎD (PCT. 17 ȘI 18 SUNT VALABILE NUMAI PENTRU CUTIE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
60 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/780/012 14 comprimate filmate
EU/1/12/780/013 60 comprimate filmate
EU/1/12/780/014 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI PE AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI ETICHETĂ - FLACON PEÎD (PCT. 17 ȘI 18 SUNT VALABILE NUMAI PENTRU CUTIE)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate
linagliptin/clorhidrat de metformin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

14 comprimate filmate
60 comprimate filmate
180 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/780/026 14 comprimate filmate
EU/1/12/780/027 60 comprimate filmate
EU/1/12/780/028 180 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Jentaducto
2,5 mg/1 000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate
Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate
linagliptin/clorhidrat de metformin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Jentaducto și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jentaducto
3. Cum să luați Jentaducto
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Jentaducto
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Jentaducto și pentru ce se utilizează

Numele comprimatului dumneavoastră este Jentaducto. Acesta conține două substanțe active diferite, linagliptin și metformin.

- Linagliptin aparține unei clase de medicamente numite inhibitori ai DPP-4 (inhibitori ai dipeptidil peptidazei 4).
- Metformin aparține unei clase de medicamente numite biguanide.

Cum acționează Jentaducto

Cele două substanțe active acționează împreună pentru controlul concentrației de zahăr din sânge la pacienți adulți cu o formă de diabet zaharat numită diabet zaharat de tip 2. Împreună cu dieta și exercițiile fizice, acest medicament ajută la îmbunătățirea concentrației și a efectelor insulinei după mese și scade cantitatea de zahăr produsă de corpul dumneavoastră.

Acest medicament poate fi utilizat singur sau împreună cu alte medicamente pentru tratarea diabetului zaharat, cum sunt sulfonilureele, empagliflozinul sau insulina.

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o boală în care corpul dumneavoastră nu produce suficientă insulină, iar insulina produsă în corpul dumneavoastră nu acționează așa cum ar trebui. De asemenea, corpul dumneavoastră poate produce prea mult zahăr. Atunci când se întâmplă acest lucru, zahărul (glucoza) se acumulează în sânge. Acest lucru poate duce la probleme medicale grave, cum sunt boli de inimă, de rinichi, orbire și amputare.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Jentaducto

Nu luați Jentaducto

- dacă sunteți alergic la linagliptin sau metformin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră este sever redusă.
- dacă aveți diabet zaharat neținut sub control, de exemplu cu hiperglicemie severă (cantitate crescută de glucoză în sânge), greață, vărsături, diaree, scădere rapidă în greutate, acidoză lactică (vezi mai jos „Risc de acidoză lactică”) sau cetoacidoză. Cetoacidoza este o afecțiune în care în sânge se acumulează substanțe numite „corpi cetonici” și care poate duce la precomă diabetică. Simptomele includ dureri de stomac, respirație rapidă și profundă, somnolență sau respirație care capătă un miros neobișnuit de fructe.
- dacă ați avut vreodată precomă diabetică.
- dacă aveți o infecție severă, de exemplu o infecție care vă afectează plămânii sau sistemul bronșic sau rinichii. Infecțiile severe pot determina probleme ale rinichilor, care vă pot expune riscului de apariție a acidozei lactice (vezi „Atenționări și precauții”).
- dacă ați pierdut cantități mari de apă din organism (deshidratare), de exemplu din cauza diareii prelungite sau severe, sau dacă ați avut vărsături de mai multe ori la rând. Deshidratarea poate determina probleme ale rinichilor, care vă pot expune riscului de apariție a acidozei lactice (vezi „Atenționări și precauții”).
- dacă sunteți tratat pentru insuficiență cardiacă acută sau ați avut recent un atac de cord, aveți probleme severe ale circulației sângelui (cum este șocul) sau aveți dificultăți în respirație. Aceasta poate determina o lipsă a aportului de oxigen către țesuturi, care vă poate expune riscului de apariție a acidozei lactice (vezi „Atenționări și precauții”).
- dacă aveți probleme cu ficatul.
- dacă consumați alcool etilic în exces, în fiecare zi sau din când în când (vezi „Jentaducto împreună cu alcool”).

Nu luați Jentaducto dacă vi se potrivește orice afirmație din cele de mai sus. Înainte de a lua acest medicament, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Jentaducto, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți diabet zaharat de tip 1 (organismul dumneavoastră nu produce deloc insulină). Jentaducto nu trebuie folosit pentru a trata această boală.
- dacă luați insulină sau medicamente antidiabetice cunoscute ca „sulfoniluree”, medicul dumneavoastră poate să vă reducă doza de insulină sau de sulfoniluree dacă oricare dintre acestea este administrată împreună cu Jentaducto, pentru a evita o scădere prea mare a zahărului din sânge (hipoglicemie).
- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.

Dacă aveți simptome de pancreatită acută, cum sunt dureri abdominale severe, persistente, trebuie să vă adresați medicului.

Dacă vă apar vezicule pe piele, acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Jentaducto.

Dacă nu sunteți sigur dacă oricare din afirmațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală înainte de a lua Jentaducto.

Problemele la nivelul pielii cauzate de diabetul zaharat sunt o complicație frecventă a acestuia. Sunteți sfătuit să urmați recomandările pe care vi le dă medicul dumneavoastră sau asistenta medicală privind îngrijirea pielii și a piciorului.

Risc de acidoză lactică.

Din cauza metforminului pe care îl conține, Jentaducto poate cauza o reacție adversă foarte rară, dar foarte gravă numită acidoză lactică, mai ales dacă rinichii dumneavoastră nu funcționează în mod corect. Riscul de apariție a acidozei lactice este, de asemenea, crescut în caz de diabet zaharat neținut sub control, infecții grave, repaus alimentar prelungit sau consum de alcool etilic, deshidratare (vezi informațiile suplimentare de mai jos), probleme la nivelul ficatului și orice afecțiune medicală în care o parte a corpului este afectată de un aport redus de oxigen (de exemplu boală de inimă acută severă). Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră, adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Jentaducto pentru o perioadă scurtă dacă aveți o afecțiune care poate fi asociată cu deshidratare (pierdere semnificativă de lichide din corp), de exemplu vărsături severe, diaree, febră, expunere la căldură sau dacă beți mai puține lichide decât în mod normal. Adresați-vă medicului pentru instrucțiuni suplimentare.

Încetați să luați Jentaducto și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital dacă manifestați unele dintre simptomele de acidoză lactică, deoarece această afecțiune poate duce la comă.

Simptomele de acidoză lactică includ:

- vărsături
- dureri de stomac (dureri abdominale)
- crampe musculare
- o senzație generală de rău, cu oboseală severă
- dificultăți de respirație
- scădere a temperaturii corpului și a frecvenței bătăilor inimii

Acidoza lactică reprezintă o urgență medicală și trebuie tratată în spital.

Dacă trebuie să vi se efectueze o intervenție chirurgicală majoră, trebuie să încetați să luați Jentaducto în timpul acesteia și un timp după procedură. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Jentaducto.

În timpul tratamentului cu Jentaducto, medicul dumneavoastră vă va verifica funcționarea rinichilor cel puțin o dată pe an sau mai frecvent, dacă sunteți vârstnic și/sau dacă funcția rinichilor dumneavoastră se deteriorează.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani. Nu este eficace la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 17 ani. Nu se cunoaște dacă acest medicament este sigur și eficace atunci când este utilizat la copii cu vârsta sub 10 ani.

Jentaducto împreună cu alte medicamente

Dacă trebuie să vi se efectueze în fluxul de sânge o injecție cu o substanță de contrast care conține iod, de exemplu în contextul unei radiografii sau al unei scanări, trebuie să încetați să luați Jentaducto înaintea injecției sau la momentul acesteia. Medicul dumneavoastră va decide când trebuie să încetați și când veți relua tratamentul cu Jentaducto.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este posibil să aveți nevoie de analize mai frecvente ale glicemiei și ale funcției rinichilor sau poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă ajusteze doza de Jentaducto. Este important mai ales să menționați următoarele:

- medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată (diuretice)
- medicamente utilizate pentru tratarea durerii și a inflamației (AINS și inhibitori COX-2, de exemplu ibuprofen și celecoxib)
- anumite medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale crescute (inhibitori ECA și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II)

- medicamente care pot determina modificarea cantității de metformin din sângele dumneavoastră, în special dacă funcționarea rinichilor dumneavoastră are un nivel scăzut (cum sunt verapamil, rifampicină, cimetidină, dolutegravir, ranolazină, trimetoprim, vandetanib, isavuconazol, crizotinib, olaparib).
- carbamazepină, fenobarbital sau fenitoină. Acestea pot fi folosite pentru a controla atacurile (convulsii) sau durerea cronică.
- rifampicină. Aceasta este un antibiotic folosit pentru a trata infecții cum este tuberculoza.
- medicamente utilizate la tratarea afecțiunilor care implică inflamații, cum sunt astmul bronșic și artrita (corticosteroizi).
- medicamente bronhodilatatoare (β -simpatomimetice) pentru tratamentul astmului bronșic.
- medicamente care conțin alcool etilic.

Jentaducto împreună cu alcool

Evitați consumul excesiv de alcool etilic în timp ce luați Jentaducto, deoarece acesta poate crește riscul de acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”).

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să utilizați Jentaducto dacă sunteți gravidă. Nu se cunoaște dacă acest medicament este dăunător pentru copilul nenăscut.

Metformin trece în laptele uman în cantități mici. Nu se cunoaște dacă linagliptin trece în laptele uman. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă doriți să alăptați în timp ce luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Jentaducto nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, administrarea Jentaducto în combinație cu medicamente numite sulfoniluree sau cu insulină poate produce o scădere prea mare a concentrațiilor zahărului din sânge (hipoglicemie), care poate să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje sau de a lucra fără platformă de siguranță.

3. Cum să luați Jentaducto

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult trebuie luat

Cantitatea de Jentaducto pe care o veți lua variază în funcție de starea dumneavoastră de sănătate și de dozele de metformin și/sau comprimatele individuale de linagliptin și metformin pe care le luați la momentul respectiv. Medicul dumneavoastră vă va prescrie exact doza de medicament pe care trebuie s-o luați.

Cum să luați acest medicament

- un comprimat de două ori pe zi pe cale orală în doza prescrisă de medicul dumneavoastră.
- împreună cu alimente, pentru a reduce riscul unei tulburări gastrice.

Nu trebuie să depășiți doza zilnică maximă recomandată de 5 mg linagliptin și 2 000 mg clorhidrat de metformin.

Continuați să luați Jentaducto atât timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră, astfel încât să puteți ține sub control în continuare concentrația de zahăr din sânge. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie acest medicament împreună cu un alt medicament antidiabetic oral sau cu insulină. Amintiți-

vă să luați toate medicamentele prescrise de medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate pentru sănătatea dumneavoastră.

Pe parcursul tratamentului cu Jentaducto trebuie să continuați să țineți regim alimentar și să aveți grijă ca aportul de carbohidrați să fie uniform distribuit pe parcursul zilei. Dacă sunteți supraponderal, continuați cu regimul de slăbire așa cum ați fost instruit. Este puțin probabil ca administrarea numai a acestui medicament să producă o scădere anormală a concentrației de zahăr din sânge (hipoglicemie). Atunci când Jentaducto este administrat în asociere cu un medicament care conține sulfoniluree sau cu insulină, pot apărea scăderi ale concentrației de zahăr din sânge, iar medicul dumneavoastră vă poate reduce doza de sulfoniluree sau de insulină.

Dacă luați mai mult Jentaducto decât trebuie

Dacă luați mai multe comprimate de Jentaducto decât trebuie, este posibil să apară acidoză lactică. Simptomele acidozei lactice sunt nespecifice, de exemplu senzație sau stare pronunțată de rău, vărsături, durere de stomac cu crampe musculare, o senzație generală de rău cu oboseală severă și dificultăți în respirație. Alte simptome sunt reducerea temperaturii corporale și a bătăilor inimii. **Dacă apar aceste simptome, poate fi necesar tratamentul imediat în spital, deoarece acidoza lactică poate duce la comă. Încetați imediat să luați acest medicament și adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital (vezi pct. 2). Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului.**

Dacă uitați să luați Jentaducto

Dacă uitați să luați o doză, luați-o de îndată ce vă amintiți. Dacă se apropie ora la care trebuie să luați doza următoare, nu mai luați doza uitată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Nu luați niciodată două doze în același timp (dimineața sau seara).

Dacă încetați să luați Jentaducto

Continuați să luați Jentaducto până când medicul dumneavoastră vă va spune să vă opriți. Acest lucru este important pentru a vă menține concentrația de zahăr din sânge sub control.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Unele simptome necesită îngrijire medicală imediată

Nu mai luați Jentaducto și mergeți imediat la medic dacă observați oricare dintre următoarele simptome de scădere a concentrației zahărului în sânge (hipoglicemie): tremurături, transpirație, anxietate, vedere încețoșată, tremur al buzelor, paloare, schimbări de dispoziție sau confuzie. Hipoglicemia (foarte frecventă (poate afecta mai mult de 1 din 10 persoane)) este o reacție adversă identificată pentru combinația de Jentaducto cu sulfoniluree și pentru combinația de Jentaducto cu insulină.

Jentaducto poate cauza o reacție adversă foarte rară (poate afecta până la 1 utilizator din 10 000), dar foarte gravă, numită acidoză lactică (vezi pct. „Atenționări și precauții”). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să **încetați să luați Jentaducto și să vă adresați imediat unui medic sau celui mai apropiat spital**, deoarece acidoza lactică poate duce la comă.

Unii pacienți au prezentat inflamații ale pancreasului (pancreatită; frecvență rară, poate afecta până la 1 din 1 000 persoane).

ÎNCETAȚI să luați Jentaducto și adresați-vă imediat unui medic, dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse grave:

- Dureri puternice și persistente în abdomen (regiunea stomacului) care pot ajunge până în spate, precum și greață și vărsături, deoarece pot fi un semn de pancreas inflammat (pancreatită).

Alte reacții adverse la Jentaducto includ:

Unii pacienți au manifestat reacții alergice (rare), care pot fi grave, incluzând dificultăți la respirație și respirație șuierătoare (hiperreactivitate a bronhiilor; mai puțin frecventă (poate afecta până la 1 din 100 persoane)). Unii pacienți au manifestat erupții trecătoare pe piele (mai puțin frecvente), urticarie (rară) și umflare a feței, buzelor, limbii și gâtului care pot produce dificultăți în respirație sau la înghițire (angioedem; rar). Dacă manifestați orice semne de boală descrise anterior, opriți administrarea Jentaducto și luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate prescrie un medicament pentru tratarea reacției alergice și un medicament diferit pentru tratarea diabetului dumneavoastră zaharat.

Unii pacienți au manifestat următoarele reacții adverse atunci când au luat Jentaducto:

- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): diaree, creștere a enzimelor din sânge (creștere a lipazei), senzație de rău (greață)
- Mai puțin frecvente: nas sau gât inflammat (rinofaringită), tuse, pierdere a apetitului față de alimente (scădere a poftei de mâncare), stare de rău (vărsături), creștere a enzimelor din sânge (creștere a amilazei), mâncărime (prurit)
- Rare: apariție de bășici pe piele (pemfigoid bulos)

Unii pacienți au manifestat următoarele reacții adverse atunci când au luat Jentaducto cu insulină:

- Mai puțin frecvente: tulburări ale funcției ficatului, constipație

Reacții adverse la administrarea numai de metformin, care nu au fost descrise pentru Jentaducto:

- Foarte frecvente: durere abdominală.
- Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): gust metalic (tulburări ale gustului), scădere a concentrațiilor de vitamina B12 sau concentrații scăzute ale acesteia în sânge (simptomele pot include oboseală extremă (extenuare), limbă inflamată și roșie (glosită), senzație de furnicături și înțepături (parestizie) sau piele palidă ori galbenă). Medicul dumneavoastră vă poate face unele analize pentru a afla cauza simptomelor dumneavoastră, deoarece unele dintre acestea pot fi cauzate și de diabetul zaharat sau de alte probleme de sănătate necorelate.
- Foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane): hepatită (o afecțiune a ficatului), reacții ale pielii, ca înroșire a pielii (eritem).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Jentaducto

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister, flacon și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură de păstrare.

Blister: A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Flacon: A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne vizibile de deteriorare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Jentaducto

- Substanțele active sunt: linagliptin și clorhidrat de metformin.
- Fiecare comprimat filmat de Jentaducto 2,5 mg/850 mg conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 850 mg.
- Fiecare comprimat filmat de Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg conține linagliptin 2,5 mg și clorhidrat de metformin 1 000 mg.
- Celelalte componente sunt:
 - Nucleul comprimatului: arginină, copovidonă, stearat de magneziu, amidon de porumb, dioxid de siliciu coloidal anhidru.
 - Învelișul filmat: hipromeloză, dioxid de titan (E171), talc, propilenglicol.
Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate conține, de asemenea, oxid roșu de fier (E172) și oxid galben de fier (E172).
Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate conține, de asemenea, oxid roșu de fier (E172).

Cum arată Jentaducto și conținutul ambalajului

Jentaducto 2,5 mg/850 mg comprimate filmate sunt ovale, biconvexe, de culoare portocaliu deschis (comprimate). Acestea sunt marcate cu „D2/850” pe o parte și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă parte.

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg comprimate filmate sunt ovale, biconvexe, de culoare roz pal (comprimate). Acestea sunt marcate cu „D2/1 000” pe o parte și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă parte.

Jentaducto este disponibil în blistere perforate pentru eliberarea unei unități dozate de 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 și 120 × 1 comprimate filmate și ambalaje multiple de 120 × 1 (2 ambalaje de 60 × 1), 180 × 1 (2 ambalaje de 90 × 1), 180 × 1 (3 ambalaje de 60 × 1) și 200 × 1 (2 ambalaje de 100 × 1) comprimate filmate.

Jentaducto este disponibil, de asemenea, în flacoane din plastic cu capac cu filet din plastic și absorbant de umiditate din silicagel. Flacoanele conțin 14, 60 sau 180 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate în țara dumneavoastră.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SCommTél/Tel: +32 2
773 33 11

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SCommTél/Tel: +32 2
773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

França

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

Portugalia

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

Hrvatska

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

România

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

Irlanda

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.