

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentaduetо 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
Jentaduetо 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Jentaduetо 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин (linagliptin) и 850 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

Jentaduetо 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин (linagliptin) и 1 000 mg метформинов хидрохлорид (metformin hydrochloride).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Jentaduetо 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Овална, двойно-изпъкнала, светлооранжева филмирана таблетка с размери 19,2 mm × 9,4 mm, с вдлъбнати релефни означения - „D2/850“ от едната страна и логото на компанията от другата страна.

Jentaduetо 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Овална, двойно-изпъкнала, светлорозова филмирана таблетка с размери 21,1 mm × 9,7 mm, с вдлъбнати релефни означения - „D2/1 000“ от едната страна и логото на компанията от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Jentaduetо е показан при възрастни със захарен диабет тип 2, като допълнение към диета и упражнения за подобряване на гликемичния контрол:

- при пациенти, при които не е постигнат достатъчно добър контрол при лечение с максималната поносима от тях доза метформин, прилаган самостоятелно;
- в комбинация с други лекарствени продукти за лечение на диабет, включително инсулин, при пациенти, при които не е постигнат достатъчно добър контрол при лечение с метформин и с тези лекарствени продукти;
- при пациенти, които вече са на лечение с комбинация от линаглиптин и метформин като отделни таблетки.

(вж. точки 4.4, 4.5 и 5.1 за наличните данни за различните комбинации).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни с нормална бъбречна функция ($GFR \geq 90$ ml/мин)

Дозата при антихипергликемичната терапия с Jentaduetо трябва да бъде индивидуализирана според настоящия режим на пациента, ефективността и поносимостта, като не се превишава максималната препоръчителна дневна доза 5 mg линаглиптин плюс 2 000 mg метформинов хидрохлорид.

Пациенти, при които не е постигнат достатъчно добър контрол с максималната поносима доза метформин като монотерапия

При пациенти, при които не е постигнат достатъчно добър контрол с метформин, прилаган самостоятелно, обичайната начална доза Jentaduetо трябва да доставя линаглиптин в доза 2,5 mg два пъти дневно (5 mg обща дневна доза) плюс дозата метформин, която вече е приемана.

Пациенти, които преминават от едновременно приложение на линаглиптин и метформин

При пациенти, които преминават от едновременно приложение на линаглиптин и метформин, лечението с Jentaduetо трябва да се започне при дозата линаглиптин и метформин, която вече е приемана.

Пациенти, при които не е постигнат достатъчно добър контрол с двойна комбинирана терапия с максималната поносима доза метформин и сулфонилурейно производно

Дозата Jentaduetо трябва да доставя линаглиптин в доза 2,5 mg два пъти дневно (5 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече е приемана. Когато линаглиптин плюс метформин хидрохлорид се използва в комбинация със сулфонилурейно производно, може да се наложи употребата на по-ниска доза сулфонилурейно производно, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

Пациенти, при които не е постигнат достатъчно добър контрол с двойна комбинирана терапия с инсулин и максималната поносима доза метформин

Дозата Jentaduetо трябва да доставя линаглиптин в доза 2,5 mg два пъти дневно (5 mg обща дневна доза) и доза метформин, подобна на дозата, която вече е приемана. Когато линаглиптин плюс метформин хидрохлорид се използва в комбинация с инсулин, може да се наложи употребата на по-ниска доза инсулин, за да се намали рискът от хипогликемия (вж. точка 4.4).

За различните дози метформин, Jentaduetо се предлага с количество на активното вещество в дозова единица 2,5 mg линаглиптин плюс 850 mg метформин хидрохлорид и 2,5 mg линаглиптин плюс 1 000 mg метформин хидрохлорид.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Тъй като метформин се екскретира чрез бъбреците, Jentaduetо трябва да се използва с повишено внимание с напредване на възрастта. Необходимо е мониториране на бъбречната функция, за да се подпомогне предотвратяването на свързаната с метформин лактатна ацидоза, най-вече при пациенти в старческа възраст (вж. точки 4.3 и 4.4).

Бъбречно увреждане

Преди започване на лечение с продукти, съдържащи метформин, трябва да се направи оценка на GFR стойностите, а след това - поне веднъж годишно. При пациенти с повишен риск от по-нататъшно прогресиране на бъбречно увреждане и при пациенти в старческа възраст трябва по-често да се прави оценка на бъбречната функция, например на всеки 3-6 месеца.

Фактори, които могат да увеличат риска от лактатна ацидоза (вж. точка 4.4), трябва да бъдат преразгледани, преди да се обмисли започването на лечение с метформин при пациенти с GFR < 60 ml/мин.

Ако не е достъпна лекарствена форма на Jentaduetо с адекватно количество на активното вещество в дозова единица, вместо комбинация с фиксирани дози трябва да се използват отделните монокомпоненти.

Таблица 1: Дозировка при пациенти с бъбречно увреждане

GFR ml/мин	Метформин	Линаглиптин
60-89	Максималната дневна доза е 3 000 mg. Може да се обмисли понижаване на дозата във връзка с намаляването на бъбречната функция.	Без корекция на дозата
45-59	Максималната дневна доза е 2 000 mg Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Без корекция на дозата
30-44	Максималната дневна доза е 1 000 mg. Началната доза е най-много половината от максималната доза.	Без корекция на дозата
< 30	Метформин е противопоказан	Без корекция на дозата

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва приложението на Jentaducto при пациенти с чернодробно увреждане поради наличието на активното вещество метформин (вж. точки 4.3 и 5.2). Липсва клиничен опит по отношение на употребата на Jentaducto при пациенти с чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

В клинично изпитване не е установена ефикасност при педиатрични пациенти на възраст 10 до 17 години (вж. точка 4.8, 5.1 и 5.2). Затова лечение на деца и юноши с линаглиптин не се препоръчва. Линаглиптин не е проучен при педиатрични пациенти на възраст под 10 години.

Начин на приложение

Jentaducto трябва да се приема два пъти дневно по време на хранене, за да се намалят свързаните с метформин нежелани реакции от страна на стомашно-чревния тракт. Всички пациенти трябва да продължат с диетата, при която приемът на въглехидрати е правилно разпределен през целия ден. Пациентите с наднормено тегло трябва да продължат с нискокалорийната си диета.

Ако пациентът пропусне една доза, трябва да я приеме веднага щом си спомни. Не трябва обаче да се приема двойна доза наведнъж. В такъв случай трябва да се прескочи пропуснатата доза.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Всеки тип остра метаболитна ацидоза (като лактатна ацидоза, диабетна кетоацидоза)
- Диабетна прекома.
- Тежка степен на бъбречна недостатъчност (GFR < 30 ml/мин).
- Остри състояния, които могат да променят бъбречната функция като: дехидратация, тежка инфекция, шок.
- Заболяване, което може да доведе до тъканна хипоксия (особено остро заболяване или влошаване на хронично заболяване), като: декомпенсирана сърдечна недостатъчност, дихателна недостатъчност, скорошен инфаркт на миокарда, шок.
- Чернодробно увреждане, остра алкохолна интоксикация, алкохолизъм (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

Jentadueto не трябва да се използва при пациенти с диабет тип 1.

Хипогликемия

Когато линаглиптин се добави към сулфонилурейно производно, на фона на прием на метформин, честотата на хипогликемия се повишава над тази при плацебо.

Известно е, че сулфонилурейните производни и инсулинът предизвикват хипогликемия. Поради това се препоръчва повишено внимание при употреба на Jentadueto в комбинация със сулфонилурейно производно и/или инсулин. Може да се обмисли намаляване на дозата на сулфонилурейното производно или инсулина (вж. точка 4.2).

Хипогликемията не е установена като нежелана реакция при лечение с линаглиптин, метформин или линаглиптин плюс метформин. При клинични изпитвания, честотата на хипогликемия е била сравнимо ниска при пациенти, приемащи линаглиптин в комбинация с метформин или метформин, прилаган самостоятелно.

Лактатна ацидоза

Лактатната ацидоза, много рядко, но сериозно метаболитно усложнение, най-често настъпва при остро влошаване на бъбречната функция, кардио-респираторно заболяване или сепсис. Натрупването на метформин настъпва при остро влошаване на бъбречната функция и увеличава риска от лактатна ацидоза.

В случай на дехидратация (тежка диария или повръщане, треска или намален прием на течности) трябва временно да се спре приема на метформин и е препоръчително да се установи връзка с медицински специалист.

Приемът на лекарствени продукти, които могат остро да увредят бъбречната функция (като антихипертензивни средства, диуретици и НСПВС) трябва да се започне с повишено внимание при пациенти, лекувани с метформин. Други рискови фактори за лактатна ацидоза са прекомерна консумация на алкохол, чернодробна недостатъчност, недостатъчно добре контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване и всякакви състояния, свързани с хипоксия, както и съпътстваща употреба на лекарствени продукти, които могат да причинят лактатна ацидоза (вж. точки 4.3 и 4.5).

Пациентите и/или болногледачите трябва да бъдат информирани за риска от лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза се характеризира с ацидозна диспнея, коремна болка, мускулни крампи, астения и хипотермия, последвани от кома. В случай на съмнение за симптоми пациентът трябва да спре приема на метформин и незабавно да потърси лекарска помощ. Диагностичните лабораторни находки са понижено кръвно рН (< 7,35), повишени нива на плазмения лактат (> 5 mmol/l) и повишена анионна разлика и съотношение лактат/пируват.

Пациенти с установени или подозирани митохондриални заболявания:

При пациенти с установени митохондриални заболявания, като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултopodobни епизоди (Mitochondrial Encephalopathy with Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes, MELAS) и наследствен диабет и глухота по майчина линия (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD), метформин не се препоръчва поради риска от обостряне на лактатна ацидоза и неврологични усложнения, които може да доведат до влошаване на заболяването.

В случай на признаци и симптоми, показателни за MELAS синдром или MIDD, след приема на метформин, лечението с метформин трябва да се спре веднага и да се направи бърза диагностична оценка.

Приложение на йодирани контрастни вещества

Вътресъдовото приложение на йодирани контрастни вещества може да доведе до контраст-индуцирана нефропатия, водеща до натрупването на метформин и повишен риск от лактатна ацидоза. Метформин трябва да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вижте точки 4.2 и 4.5.

Бъбречна функция

Преди започване на лечението трябва да се направи оценка на стойностите на GFR и редовно след това, вижте точка 4.2. Метформин е противопоказан при пациенти с GFR < 30 ml/мин и трябва да бъде временно спряно при наличие на състояния, които променят бъбречната функция, вижте точка 4.3.

Сърдечна функция

Пациентите със сърдечна недостатъчност са с повишен риск от хипоксия и бъбречно увреждане. При пациенти със стабилна хронична сърдечна недостатъчност Jentaducto може да се използва при редовно проследяване на сърдечната и бъбречната функции. Jentaducto е противопоказан при пациенти с остра и нестабилна сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.3).

Хирургична операция

Метформин трябва да се спре по време на операция под обща, спинална или епидурална анестезия. Терапията може да бъде възобновена не по-рано от 48 часа след операцията или възобновяването на храненето през устата, и при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна.

Пациенти в старческа възраст

Необходимо е повишено внимание при лечението на пациенти на възраст 80 години и по-възрастни (вж. точка 4.2).

Промяна в клиничния статус на пациенти с контролиран преди това диабет тип 2

Тъй като Jentaducto съдържа метформин, пациент с диабет тип 2, преди това добре контролиран с Jentaducto, който развива отклонения в лабораторните показатели или клинично заболяване (най-вече неясно или слабо дефинирано заболяване), трябва незабавно да се изследва за наличие на кетоацидоза или лактатна ацидоза. Оценката трябва да включва серумни електролити и кетони, глюкоза в кръвта и, ако е показано, рН на кръвта, нива на лактат, пируват и метформин. Ако възникне ацидоза в която и да е форма, приемът на Jentaducto трябва да се спре незабавно и трябва да се предприемат подходящи коригиращи мерки.

Остър панкреатит

Употребата на инхибитори на DPP-4 се свързва с риск от развитие на остър панкреатит. При пациенти, приемащи линаглиптин, е наблюдаван остър панкреатит. В едно проучване за безопасност по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците (CARMELINA), с медиана на периода на наблюдение 2,2 години, потвърден остър панкреатит е съобщен при 0,3 % от пациентите, лекувани с линаглиптин и при 0,1 % от пациентите, на плацебо. Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на остър панкреатит. При съмнения за панкреатит е необходимо да се преустанови приема на Jentaducto; ако се потвърди наличието на остър панкреатит, приемът на Jentaducto не трябва да се подновява. Необходимо е повишено внимание при пациенти с анамнеза за панкреатит.

Булозен пемфигоид

При пациенти, приемащи линаглиптин, е наблюдаван булозен пемфигоид. В проучването CARMELINA булозен пемфигоид е съобщен при 0,2 % от пациентите на лечение с линаглиптин и при нито един от пациентите на плацебо. При съмнение за булозен пемфигоид употребата на Jentaducto трябва да бъде преустановена.

Витамин В12

Метформин може да понижи нивата на витамин В12. Рискът от ниски нива на витамин В12 се повишава при увеличаване на дозата метформин, продължителността на лечението и/или при пациенти с рискови фактори, за които е известно, че причиняват дефицит на витамин В12. При подозиран дефицит на витамин В12 (като анемия или невропатия) серумните нива на витамин В12 трябва да се проследяват. Може да се наложи периодично проследяване на нивата на В12 при пациенти с рискови фактори, причиняващи дефицит на витамин В12. Терапията с метформин трябва да продължи дотогава, докато се понася добре от пациента и не е противопоказана, и трябва да се осигури подходящо коригиращо лечение при дефицит на витамин В12 в съответствие със съвременните клинични насоки.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Такива проучвания обаче са провеждани с отделните активни вещества на Jentadueto - линаглиптин и метформин. Едновременното многократно приложение на дози линаглиптин и метформин не променя значимо фармакокинетиката нито на линаглиптин, нито на метформин при здрави доброволци и при пациенти.

Линаглиптин

Оценка на взаимодействията in vitro

Линаглиптин е слаб конкурент и слаб до умерен, базиран на механизма на действие инхибитор на изоензима на СУР, СУР3А4, но не инхибира други изоензими на СУР. Линаглиптин не е индуктор на изоензимите на СУР.

Линаглиптин е субстрат на Р-гликопротеина и инхибира слабо Р-гликопротеин-медириания транспорт на дигоксин. Въз основа на тези резултати и проучванията за лекарствени взаимодействия *in vivo*, не се счита за вероятно линаглиптин да предизвика взаимодействия с други субстрати на Р-gp.

Оценка на взаимодействията in vivo

Ефекти на други лекарствени продукти върху линаглиптин

Посочените по-долу клинични данни показват, че рискът от възникване на клинично значими взаимодействия с едновременно прилагани лекарствени продукти е нисък.

Метформин:

Едновременното приложение на многократни дози 850 mg метформинов хидрохлорид три пъти дневно с 10 mg линаглиптин веднъж дневно не води до клинично значими промени във фармакокинетиката на линаглиптин при здрави участници.

Сулфониурейни производни:

Фармакокинетиката в стационарно състояние на 5 mg линаглиптин не се променя от съпътстващо приложение на единична доза 1,75 mg глибенкламид (глибурид).

Ритонавир:

Едновременното приложение на единична перорална доза 5 mg линаглиптин и многократни перорални дози 200 mg ритонавир, мощен инхибитор на Р-гликопротеина и СУР3А4, повишава АУС и C_{max} на линаглиптин съответно приблизително 2 пъти и 3 пъти. Концентрациите на несвързано лекарство, които обикновено са по-малки от 1 % при терапевтичната доза на линаглиптин, се повишават 4-5 пъти след едновременно приложение с ритонавир. Симулации на плазмените концентрации на линаглиптин в стационарно състояние, със и без ритонавир, показват, че повишаването на експозицията няма да бъде свързано с повишено кумулиране. Тези промени във фармакокинетиката на линаглиптин не се считат за клинично значими. Следователно не се очакват клинично значими взаимодействия с други инхибитори на Р-гликопротеина/СУР3А4.

Рифампицин:

Многократното едновременно приложение на 5 mg линаглиптин с рифампицин, мощен индуктор на Р-гликопротеина и СYP3A4, води до намаление съответно с 39,6 % и 43,8 % на AUC и C_{max} на линаглиптин в стационарно състояние и намаление с около 30 % на инхибирането на DPP-4 в края на дозовия интервал. Следователно пълна ефикасност на линаглиптин в комбинация със силни индуктори на Р-gp може да не бъде постигната, особено при дългосрочното им приложение. Едновременното приложение с други мощни индуктори на Р-гликопротеина и СYP3A4, като карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин, не е проучвано.

Ефекти на линаглиптин върху други лекарствени продукти

В клинични проучвания, описани по-долу, линаглиптин не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на метформин, глибурид, симвастатин, варфарин, дигоксин или перорални контрацептиви, като *in vivo* показва данни за ниска склонност към предизвикване на взаимодействия със субстрати на СYP3A4, СYP2C9, СYP2C8, Р-гликопротеина и транспортера на органични катиони (organic cation transporter, OCT).

Метформин:

Едновременното приложение на многократни дневни дози 10 mg линаглиптин с 850 mg метформин хидрохлорид, субстрат на OCT, не повлиява значимо фармакокинетиката на метформин при здрави участници. Следователно линаглиптин не е инхибитор на OCT-медиацията на транспорт.

Сулфониурейни производни:

Едновременното приложение на многократни перорални дози 5 mg линаглиптин и единична перорална доза 1,75 mg глибенкламид (глибурид) води до клинично незначимо намаление с 14 % на AUC и C_{max} на глибенкламид. Тъй като глибенкламид се метаболизира главно чрез СYP2C9, тези данни подкрепят също заключението, че линаглиптин не е инхибитор на СYP2C9. Не би трябвало да се очакват клинично значими взаимодействия с други сулфониурейни производни (напр. глипизид, толбутамид и глимепирид), които, подобно на глибенкламид, се елиминират главно чрез СYP2C9.

Дигоксин:

Едновременното приложение на многократни дневни дози 5 mg линаглиптин с многократни дози 0,25 mg дигоксин не повлиява фармакокинетиката на дигоксин при здрави участници. Следователно линаглиптин не е инхибитор на Р-гликопротеин-медиацията на транспорт *in vivo*.

Варфарин:

Многократни дневни дози 5 mg линаглиптин не водят до промяна на фармакокинетиката на S(-) или R(+) варфарин, субстрат на СYP2C9, приложен като единична доза.

Симвастатин:

Многократни дневни дози линаглиптин имат минимален ефект върху фармакокинетиката в стационарно състояние на симвастатин, чувствителен субстрат на СYP3A4, при здрави участници. След съпътстващо приложение на една супратерапевтична доза 10 mg линаглиптин с дневна доза 40 mg симвастатин в продължение на 6 дни, плазмената AUC на симвастатин се увеличава с 34 %, а плазмената C_{max} - с 10 %.

Перорални контрацептиви:

Едновременното приложение с 5 mg линаглиптин не води до промяна на фармакокинетиката в стационарно състояние на левоноргестрел или етинилестрадиол.

Метформин

Комбинации, изискващи предпазни мерки при употреба

Глюкокортикоидите (прилагани системно и локално), бета-2-агонистите и диуретиците имат присъщо хипергликемично действие. Пациентите трябва да бъдат информирани и трябва по-често да се проследяват нивата на кръвната захар, особено в началото на лечението с такива лекарствени продукти. Ако е необходимо, дозата на антихипергликемичния лекарствен продукт

трябва да се адаптира по време на терапията с другия лекарствен продукт и при неговото прекратяване.

Някои лекарствени продукти могат да повлияят неблагоприятно бъбречната функция, което може да увеличи риска от лактатна ацидоза, например НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа (СОХ) II, АСЕ инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти и диуретици, особено бримкови диуретици. При започването на лечение с такива продукти или при употребата им в комбинация с метформин е необходимо внимателно проследяване на бъбречната функция.

Транспортери на органични катиони (ОСТ)

Метформин е субстрат и на двата транспортера - ОСТ1 и ОСТ2. Едновременното приложение на метформин с

- инхибитори на ОСТ1 (като верапамил) може да понижи ефикасността на метформин.
- индуктори на ОСТ1 (като рифампицин) може да увеличи стомашно-чревната абсорбция и ефикасността на метформин.
- инхибитори на ОСТ2 (като циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол) може да понижи бъбречното елиминиране на метформин и така да доведе до повишаване на плазмената концентрация на метформин.
- инхибитори както на ОСТ1, така и на ОСТ2 (като кризотиниб, олапариб) може да промени ефикасността и бъбречното елиминиране на метформин.

Затова се препоръчва да се внимава, особено при пациенти с бъбречно увреждане, когато тези лекарства се прилагат едновременно с метформин, тъй като плазмената концентрация на метформин може да се повиши. Ако се налага, може да се обмисли коригиране на дозата на метформин, тъй като ОСТ-инхибитори/индуктори може да променят ефикасността на метформин.

Не се препоръчва съпътстваща употреба

Алкохол

Алкохолната интоксикация се свързва с повишен риск от лактатна ацидоза, особено в случаи на гладуване, недохранване или чернодробна недостатъчност.

Йодирани контрастни вещества

Метформин трябва задължително да се спре преди или по време на процедурата за образна диагностика и не трябва да се възобновява до най-малко 48 часа след това, при условие че бъбречната функция е оценена отново и е установено, че е стабилна, вижте точки 4.2 и 4.4.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Употребата на линаглиптин при бременни жени не е проучвана. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Ограничени данни предполагат, че употребата на метформин при бременни жени не е свързана с повишен риск от вродени малформации. Проучванията с метформин при животни не показват вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Неклиничните проучвания за репродуктивна токсичност не показват адитивен тератогенен ефект, който може да бъде свързан с едновременното приложение на линаглиптин и метформин.

Jentaducto не трябва да се прилага по време на бременност. Ако пациентката иска да забременее или ако настъпи бременност, лечението с Jentaducto трябва да се прекрати и да се премине на лечение с инсулин, колкото е възможно по-скоро, за да се намали рискът от фетални малформации, свързани с отклонения в нивата на глюкозата в кръвта.

Кърмене

Проучванията при животни показват екскреция на метформин и линаглиптин в млякото на пълхове в периода на лактация. Метформин се екскретира в малки количества в кърмата. Не е известно дали линаглиптин се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се приложи терапията с Jentaducto, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не е проучен ефектът на Jentaducto върху фертилитета при хора. Не са наблюдавани нежелани ефекти на линаглиптин върху фертилитета при мъжки и женски пълхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Jentaducto не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това пациентите трябва да бъдат предупреждавани за риска от хипогликемия при приложение на Jentaducto в комбинация с други антидиабетни лекарствени продукти с известен хипогликемичен ефект (напр. сулфонилурейни производни).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на линаглиптин при доза 2,5 mg два пъти дневно (или биоеквивалентната доза 5 mg веднъж дневно) в комбинация с метформин е оценена при над 6 800 пациенти със захарен диабет тип 2. В плацебо-контролирани проучвания над 1 800 пациенти са лекувани с терапевтичната доза линаглиптин 2,5 mg два пъти дневно (или биоеквивалентната доза линаглиптин 5 mg веднъж дневно) в комбинация с метформин в продължение на $\geq 12/24$ седмици.

В сборния анализ на седем плацебо-контролирани изпитвания общата честота на нежелани събития при пациентите, лекувани с плацебо и метформин, е сравнима с наблюдаваната при линаглиптин 2,5 mg и метформин (54,3 и 49,0 %). Броят на случаите на прекратяване на терапията поради нежелани събития е сравним при пациентите, приемали плацебо и метформин и пациентите, лекувани с линаглиптин и метформин (3,8 % и 2,9 %).

Най-често съобщаваната нежелана реакция при лечение с линаглиптин плюс метформин е диария (1,6 %), като честотата ѝ при прием на метформин плюс плацебо е сравнима (2,4 %).

Хипогликемия може да възникне при едновременно приложение на Jentaducto със сулфонилурейно производно (≥ 1 случай на 10 пациенти).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, съобщени при всички клинични изпитвания, проведени с комбинацията линаглиптин+метформин, или при употребата на монокомпонентите (линаглиптин или метформин) в клинични изпитвания, или от постмаркетинговия опит, са посочени по-долу по системно-органен клас. Нежеланите реакции, съобщени по-рано при употреба на едно от отделните активни вещества, може да са потенциални нежелани реакции при употреба на Jentaducto, дори да не са наблюдавани при клинични изпитвания с този лекарствен продукт.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас и абсолютна честота. В зависимост от честота нежеланите реакции се определят като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$) или много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2 Нежелани реакции, съобщени при пациенти, приемащи линаглиптин+метформин, прилагани самостоятелно (като монокомпоненти или в комбинация) или като допълнение към други антидиабетни терапии в клинични изпитвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас Нежелана реакция	Честота на нежеланата реакция
Инфекции и инфестации	
Назофарингит	нечести
Нарушения на имунната система	
Свръхчувствителност (напр. бронхиална хиперреактивност)	нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	
Хипогликемия ¹	много чести
Лактатна ацидоза [§]	много редки
Понижени нива/дефицит на витамин B12 ^{§, †}	чести
Нарушения на нервната система	
Нарушение на вкуса [§]	чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Кашлица	нечести
Стомашно-чревни нарушения	
Намален апетит	нечести
Диария	чести
Гадене	чести
Панкреатит	редки [#]
Повръщане	нечести
Запек ²	нечести
Коремна болка [§]	много чести
Хепатобилиарни нарушения	
Нарушения на чернодробната функция ²	нечести
Хепатит [§]	много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Ангиоедем	редки
Уртикария	редки
Еритем [§]	много редки
Обрив	нечести
Пруритус	нечести
Булозен пемфигоид	редки [#]
Изследвания	
Повишени нива на амилаза	нечести
Повишени нива на липаза [*]	чести

* На базата на повишени нива на липазата > 3 × ULN (горна граница на нормата), наблюдавани при клинични изпитвания.

На базата на *Проучване за безопасност на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците (CARMELINA)*, вижте по-долу

§ Идентифицирани нежелани реакции на монотерапия с метформин. За допълнителна информация вижте кратката характеристика на продукта за метформин

† Вижте точка 4.4

¹ Нежелана реакция, наблюдавана при комбинация на Jentaducto със сулфонилуреино производно

² Нежелана реакция, наблюдавана при комбинация на Jentaducto с инсулин

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

При едно проучване линаглиптин е прилаган като допълващо лечение към метформин плюс сулфонилуреино производно. При приложение на линаглиптин и метформин в комбинация със сулфонилуреино производно най-често съобщаваното нежелано събитие е хипогликемия

(линаглиптин плюс метформин плюс сулфонилурейно производно 23,9 % и 16,0 % при плацебо плюс метформин плюс сулфонилурейно производно).

Когато линаглиптин и метформин са прилагани в комбинация с инсулин, най-често съобщаваното нежелано събитие е хипогликемия, но възниква със сравнима честота при комбиниране на плацебо и метформин с инсулин (29,5 % в групата на лечение с линаглиптин плюс метформин плюс инсулин и 30,9 % в групата на лечение с плацебо плюс метформин плюс инсулин) с ниска честота на тежки (налагащи лекарска намеса) епизоди (1,5 % и 0,9 %).

Други нежелани реакции

Стомашно-чревни нарушения, като гадене, повръщане, диария и намален апетит, и коремна болка най-често възникват в началото на терапията с Jentadueto или метформинов хидрохлорид и в повечето случаи отшумяват спонтанно. Като превантивна мярка се препоръчва Jentadueto да се приема по време на или след хранене. Бавното повишаване на дозата метформинов хидрохлорид може също да подобри поносимостта от страна на стомашно-чревния тракт.

Проучване за безопасност на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците (CARMELINA)

В проучването CARMELINA е оценена безопасността на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците в сравнение с плацебо при пациенти със захарен диабет тип 2 и повишен риск от сърдечносъдово заболяване, доказан чрез анамнеза за установено макросъдово или бъбречно заболяване (вж. точка 5.1). В проучването са включени 3 494 пациенти, лекувани с линаглиптин (5 mg) и 3 485 пациенти, лекувани с плацебо. И двете лечения са добавени към стандартно лечение, целящо постигане на регионалните стандарти за HbA_{1c} и сърдечносъдови рискови фактори. Като цяло честотата на нежеланите събития и сериозните нежелани събития при пациентите, получавали линаглиптин, е сходна с тази при пациентите, получавали плацебо. Данните за безопасност от това проучване са в съответствие с известния отпреди профил на безопасност на линаглиптин.

При лекуваната популация тежки хипогликемични събития (налагащи лекарска намеса) са наблюдавани при 3,0 % от пациентите на лечение с линаглиптин и при 3,1 % от пациентите на плацебо. Сред пациентите, които са използвали сулфонилурейни производни на изходно ниво, честотата на случаите на тежка хипогликемия е 2,0 % при пациентите, лекувани с линаглиптин и 1,7 % при пациентите на плацебо. Сред пациентите, които са използвали инсулин на изходното ниво, честотата на случаите на тежка хипогликемия е 4,4 % при пациентите, лекувани с линаглиптин и 4,9 % при пациентите на плацебо.

През целия период на наблюдение в проучването потвърден остър панкреатит е съобщен при 0,3 % от пациентите, лекувани с линаглиптин и при 0,1 % от пациентите на плацебо.

В проучването CARMELINA булезен пемфигоид е съобщен при 0,2 % от пациентите, лекувани с линаглиптин и при нито един от пациентите на плацебо.

Педиатрична популация

Като цяло в клиничните изпитвания при педиатрични пациенти със захарен диабет тип 2 на възраст 10 до 17 години профилът на безопасност е сходен с наблюденията при популацията възрастни пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Линаглиптин

При контролирани клинични изпитвания със здрави участници, не е установена връзка между приложението на единични дози до 600 mg линаглиптин (съответстващи на 120 пъти препоръчителната доза) и независимо от дозата повишение на нежеланите събития. Няма опит с дози над 600 mg при хора.

Метформин

Хипогликемия не е наблюдавана при приложение на метформинов хидрохлорид при доза до 85 g, въпреки, че при такива условия е възниквала лактатна ацидоза. Голямо предозиране с метформинов хидрохлорид или съпътстващи рискове могат да доведат до лактатна ацидоза. Лактатната ацидоза представлява спешен медицински случай и трябва да се лекува в болница. Най-ефективният метод за отстраняване на лактат и метформинов хидрохлорид е хемодиализата.

Лечение

В случай на предозиране е подходящо да се предприемат обичайните поддържащи мерки, като отстраняване на неабсорбиран материал от стомашно-чревния тракт, клинично наблюдение и, при нужда, започване на поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, перорални лекарства, понижаващи нивото на глюкозата в кръвта в комбинации, АТС код: A10BD11

Jentaducto комбинира два антихипергликемични лекарствени продукта с допълващ се механизъм на действие за подобряване на гликемичния контрол при пациенти с диабет тип 2: линаглиптин, инхибитор на дипептидил пептидаза-4 (DPP-4), и метформинов хидрохлорид, представител на класа на бигванидите.

Линаглиптин

Механизъм на действие

Линаглиптин е инхибитор на ензима DPP-4 (дипептидил пептидаза-4), който участва в инактивирането на инкретиновите хормони GLP-1 и GIP (глюкагон-подобен пептид-1, глюкозозависим инсулинотропен полипептид). Тези хормони бързо се разграждат от ензима DPP-4. Двата инкретинови хормона участват във физиологичното регулиране на глюкозната хомеостаза. Инкретините се секретират в ниски базални нива през целия ден, като тези нива се повишават незабавно след прием на храна. GLP-1 и GIP повишават биосинтеза и секрецията на инсулин от панкреатичните бета-клетки при наличието на нормални и повишени нива на кръвна захар. Освен това GLP-1 също така намалява секрецията на глюкагон от панкреатичните алфа-клетки, което води до намаляване на производството на глюкоза в черния дроб. Линаглиптин се свързва много ефективно с DPP-4 по обратим начин и това води до трайно повишение и задържане на нивата на активните инкретини. Линаглиптин повишава секрецията на инсулин и понижава секрецията на глюкагон по глюкозозависим начин, което води до общо подобряване на глюкозната хомеостаза. Линаглиптин се свързва селективно с DPP-4 и показва > 10 000 пъти по-голяма селективност спрямо активността на DPP-8 или DPP-9 *in vitro*.

Метформин

Механизъм на действие

Метформинов хидрохлорид е бигуанид с антихипергликемични ефекти, понижаващ както базалната, така и постпрандиалната плазмена глюкоза. Той не стимулира инсулиновата секреция и следователно не предизвиква хипогликемия.

Метформинов хидрохлорид може да действа по 3 механизма:

- (1) чрез намаляване на производството на глюкоза в черния дроб посредством инхибиране на глюконеогенезата и гликогенолизата,
- (2) в мускулите, чрез повишаване на инсулиновата чувствителност, подобрявайки периферното захващане и усвояване на глюкозата,
- (3) и чрез забавяне на абсорбцията на глюкоза в тънките черва.

Метформинов хидрохлорид стимулира вътреклетъчния синтез на гликоген чрез въздействие върху гликоген синтазата.

Метформинов хидрохлорид повишава транспортния капацитет на всички типове мембранни транспортери на глюкозата (glucose transporters, GLUT), познати към момента.

При хората, независимо от неговото действие върху гликемията, метформинов хидрохлорид има благоприятни ефекти върху липидния метаболизъм. Това е доказано при терапевтични дози в контролирани клинични проучвания със средна продължителност или дългосрочни клинични проучвания: метформинов хидрохлорид намалява общия холестерол, LDL холестерола и нивата на триглицеридите.

Клинична ефикасност и безопасност

Линаглиптин като допълнение към терапия с метформин

Ефикасността и безопасността на линаглиптин в комбинация с метформин при пациенти с недостатъчно добър гликемичен контрол при монотерапия с метформин е оценена в едно двойнослепо, плацебо-контролирано проучване с продължителност 24 седмици. Линаглиптин, като допълнение към метформин, води до значимо подобрене на стойностите на HbA_{1c} (промяна -0,64 % в сравнение с плацебо) от средна стойност на HbA_{1c} на изходно ниво 8 %. Линаглиптин показва и значимо подобрене в плазмената глюкоза на гладно (fasting plasma glucose, FPG) с -21,1 mg/dl и в нивото на постпрандиалната глюкоза (post-prandial glucose, PPG) 2 часа след хранене с -67,1 mg/dl в сравнение с плацебо и освен това по-голяма част от пациентите постигат таргетно ниво на HbA_{1c} < 7 % (28,3 % от лекуваните с линаглиптин спрямо 11,4 % с плацебо). Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациентите, лекувани с линаглиптин, е сходна с тази при пациентите на плацебо. Не се отчитат значими разлики в телесното тегло между отделните групи пациенти.

В едно 24-седмично, плацебо-контролирано, факториално проучване на начална терапия, приложението на линаглиптин 2,5 mg два пъти дневно в комбинация с метформин (500 mg или 1 000 mg два пъти дневно) подобрява значимо гликемичните параметри в сравнение с всяко от двете вещества като монотерапия. Данните са обобщени в таблица 3 (средната стойност на HbA_{1c} на изходно ниво е 8,65 %).

Таблица 3: Гликемични параметри при последното посещение от изпитването (24-седмично изпитване) на линаглиптин и метформин, прилагани самостоятелно и в комбинация, при пациенти със захарен диабет тип 2, при които не е постигнат достатъчно добър контрол с диета и упражнения

	Плацебо	Линаглиптин 5 mg веднъж дневно ¹	Метформинов HCl 500 mg два пъти дневно	Линаглиптин 2,5 mg два пъти дневно ¹ + метформинов HCl 500 mg два пъти дневно	Метформинов HCl 1 000 mg два пъти дневно	Линаглиптин 2,5 mg два пъти дневно ¹ + метформинов HCl 1 000 mg два пъти дневно
HbA_{1c} (%)						
Брой пациенти	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Изходно ниво (средна стойност)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Промяна спрямо изходното ниво (коригирана средна стойност)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Разлика спрямо плацебо (коригирана средна стойност) (95 % ДИ)	--	-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)
Пациенти (n, %), постигнали HbA _{1c} < 7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Пациенти (%), получили реанимация	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Брой пациенти	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Изходно ниво (средна стойност)	203	195	191	199	191	196
Промяна спрямо изходното ниво (коригирана средна стойност)	10	-9	-16	-33	-32	-49

Разлика спрямо плацебо (коригирана средна стойност) (95 % ДИ)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)
---	----	------------------	-------------------	-------------------	-------------------	-------------------

¹ Общата дневна доза линаглиптин е равна на 5 mg

Средното понижение на HbA_{1c} спрямо изходното ниво обикновено е по-голямо при пациенти с по-високи изходни стойности на HbA_{1c}. Като цяло ефектите върху плазмените липиди са неутрални. Понижението на телесното тегло при прием на комбинацията линаглиптин с метформин е сходно с наблюдаваното при метформин, прилаган самостоятелно или плацебо; няма промяна в теглото спрямо изходното ниво при пациенти на лечение с линаглиптин, прилаган самостоятелно. Честотата на хипогликемия е сходна между групите на лечение (плацебо - 1,4 %, линаглиптин 5 mg - 0 %, метформин - 2,1 % и линаглиптин 2,5 mg плюс метформин два пъти дневно - 1,4 %).

Ефикасността и безопасността на линаглиптин 2,5 mg два пъти дневно спрямо линаглиптин 5 mg веднъж дневно в комбинация с метформин при пациенти с недостатъчно добър гликемичен контрол при монотерапия с метформин е оценена в едно двойносляпо, плацебо-контролирано, 12-седмично проучване. Линаглиптин 5 mg веднъж дневно и линаглиптин 2,5 mg два пъти дневно водят до сходно (ДИ: -0,07; 0,19) значимо намаление на HbA_{1c} с -0,80 % (спрямо изходно ниво 7,98 %) и с -0,74 % (спрямо изходно ниво 7,96 %) в сравнение с плацебо. Наблюдаваната честота на хипогликемия при пациентите, лекувани с линаглиптин, е сходна с тази при пациентите с плацебо. Не се отчитат значими разлики в телесното тегло между отделните групи пациенти.

Линаглиптин като допълнение към комбинирана терапия с метформин и сулфонилурейно производно

Проведено е едно плацебо-контролирано проучване с продължителност 24 седмици за оценка на ефикасността и безопасността на линаглиптин 5 mg спрямо плацебо при пациенти с незадоволително лечение с комбинация от метформин и сулфонилурейно производно. Линаглиптин води до значимо подобрене на стойностите на HbA_{1c} (промяна -0,62 % в сравнение с плацебо) спрямо средна стойност на HbA_{1c} на изходно ниво 8,14 %. Линаглиптин показва и значимо подобрене при пациенти, постигнали таргетно ниво на HbA_{1c} < 7,0 % (31,2 % от лекуваните с линаглиптин спрямо 9,2 % от приемалите плацебо), а така също и по отношение на плазмената глюкоза на гладно (FPG) с намаление -12,7 mg/dl в сравнение с плацебо. Не се отчитат значими разлики в телесното тегло между отделните групи пациенти.

Линаглиптин като допълнение към комбинирана терапия с метформин и емпаглифлозин

При пациенти, при които не е постигнат достатъчно добър контрол с метформин и емпаглифлозин (10 mg (n = 247) или 25 mg (n = 217)), 24-седмично лечение с допълнителна терапия с линаглиптин 5 mg води до намаление на коригираната средна стойност на HbA_{1c} спрямо изходното ниво с -0,53 % (значима разлика в сравнение с добавяне на плацебо -0,32 % (95 % ДИ -0,52; -0,13) и -0,58 % (значима разлика в сравнение с добавяне на плацебо -0,47 % (95 % ДИ -0,66; -0,28)). Статистически значимо по-висок дял пациенти с HbA_{1c} ≥ 7,0 % на изходно ниво, лекувани с линаглиптин 5 mg, постигат таргетно ниво на HbA_{1c} < 7 % в сравнение с плацебо.

Линаглиптин в комбинация с метформин и инсулин

Едно 24-седмично, плацебо-контролирано проучване е проведено, за да се оцени ефикасността и безопасността на линаглиптин (5 mg веднъж дневно) като допълнение към инсулин, със или без метформин. В това изпитване 83 % от пациентите са приемали метформин в комбинация с инсулин. Приложението на линаглиптин в комбинация с метформин плюс инсулин води до значимо подобрене на стойностите на HbA_{1c} в тази подгрупа с -0,68 % (ДИ: -0,78; -0,57) промяна в коригираната средна стойност спрямо изходното ниво (средна стойност на HbA_{1c} на

изходно ниво е 8,28 %) в сравнение с плацебо в комбинация с метформин плюс инсулин. Няма значима промяна спрямо изходното ниво по отношение на телесното тегло при никоя от двете групи.

24-месечни данни за линаглиптин като допълнение към метформин в сравнение с глимепирид

В едно проучване, сравняващо ефикасността и безопасността на добавянето на линаглиптин 5 mg или глимепирид (средна доза 3 mg) при пациенти с недостатъчно добър гликемичен контрол при монотерапия с метформин, средното понижение на стойностите на HbA_{1c} е -0,16 % при лечение с линаглиптин (средна стойност на HbA_{1c} на изходно ниво 7,69 %) и -0,36 % при лечение с глимепирид (средна стойност на HbA_{1c} на изходно ниво 7,69 %) със средна разлика между лечението 0,20 % (97,5 % ДИ: 0,09; 0,299). Честотата на хипогликемия в групата на лечение с линаглиптин (7,5 %) е значимо по-ниска спрямо тази в групата на лечение с глимепирид (36,1 %). Пациентите, лекувани с линаглиптин, показват значимо средно понижение на телесното тегло спрямо изходното ниво в сравнение със значимо повишение на теглото при пациентите, приемащи глимепирид (-1,39 спрямо +1,29 kg).

Линаглиптин като допълнителна терапия при хора в старческа възраст (възраст ≥ 70 години) с диабет тип 2

Оценката на ефикасността и безопасността на линаглиптин при хора в старческа възраст (възраст ≥ 70 години) с диабет тип 2 е направена в двойно сляпо проучване с продължителност 24 седмици. Пациентите са получавали метформин и/или сулфонилурейно производно, и/или инсулин като основна терапия. Дозите при основната антидиабетна терапия се запазват постоянни през първите 12 седмици, след което е позволено адаптиране на дозите. Лечението с линаглиптин води до значимо подобрене на стойностите на HbA_{1c} (-0,64 % промяна в сравнение с плацебо след 24 седмици) спрямо средна стойност на HbA_{1c} на изходно ниво 7,8 %. Линаглиптин показва също значимо подобрене по отношение на плазмената глюкоза на гладно (FPG) в сравнение с плацебо. Не се отчитат значими разлики в телесното тегло между отделните групи пациенти.

В сборен анализ на пациенти в старческа възраст (≥ 70 години) с диабет тип 2 (n = 183), които са приемали метформин и базален инсулин като основна терапия, приложението на линаглиптин в комбинация с метформин плюс инсулин води до значимо подобрене в параметрите на HbA_{1c} с -0,81 % (ДИ: -1,01; -0,61) промяна в коригирана средна стойност спрямо изходното ниво (средна стойност на HbA_{1c} на изходно ниво 8,13 %) в сравнение с плацебо в комбинация с метформин плюс инсулин.

Проучване за оценка на безопасността на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците (CARMELINA)

CARMELINA е рандомизирано проучване при 6 979 пациенти със захарен диабет тип 2 и повишен СС риск, доказан чрез анамнеза за установено макросъдово или бъбречно заболяване, които са лекувани с линаглиптин 5 mg (3 494) или плацебо (3 485), добавени към стандартно лечение, целящо постигане на регионалните стандарти за HbA_{1c}, СС рискови фактори и бъбречно заболяване. Проучваната популация включва 1 211 (17,4 %) пациенти ≥ 75 години и 4 348 (62,3 %) пациенти с бъбречно увреждане. Приблизително 19 % от популацията са имали eGFR ≥ 45 до < 60 ml/мин/1,73 m², 28 % от популацията са имали eGFR ≥ 30 до < 45 ml/мин/1,73 m² и 15 % са имали eGFR < 30 ml/мин/1,73 m². Средната стойност на HbA_{1c} на изходното ниво е 8,0 %.

Проучването е планирано да демонстрира не по-малка ефикасност по отношение на първичната крайна точка за сърдечносъдова безопасност, която е съставна крайна точка от първия случай на сърдечносъдова смърт или нелетален инфаркт на миокарда (ИМ) или нелетален мозъчен инсулт (ЗР-МАСЕ). Съставната крайна точка за бъбречна безопасност е дефинирана като бъбречна смърт или трайна бъбречна болест в терминален стадий или трайно понижение с 40 % или повече на eGFR.

След период на проследяване с медиана 2,2 години линаглиптин, добавен към стандартно лечение, не увеличава риска от големи сърдечносъдови нежелани събития или събития,

свързани с ефекти върху бъбреците. Няма увеличен риск от хоспитализация поради сърдечна недостатъчност – допълнителна утвърдена крайна точка, наблюдавана в сравнение със стандартно лечение без линаглиптин при пациенти със захарен диабет тип 2 (таблица 4).

Таблица 4 Резултати по отношение на сърдечносъдовата система и бъбреците по група на лечение в проучването CARMELINA

	Линаглиптин 5 mg		Плацебо		Коефициент на риск (95 % ДИ)
	Брой участници (%)	Честота на 1 000 ПГ*	Брой участници (%)	Честота на 1 000 ПГ*	
Брой пациенти	3 494		3 485		
Първична съставна крайна точка за СС безопасност (сърдечносъдова смърт, нелетален ИМ, нелетален инсулт)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Вторична съставна крайна точка за бъбречна безопасност (бъбречна смърт, трайна бъбречна болест в терминален стадий, 40 % трайно понижаване на eGFR)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Смърт по всякаква причина	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
СС смърт	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* ПГ = пациентогодини

** Тест за не по-малка ефикасност, за да се демонстрира, че горната граница на 95 % ДИ за коефициента на риск е по-малка от 1,3

При анализите за прогресия на албуминурията (промяна от нормоалбуминурия до микро- или макроалбуминурия или от микроалбуминурия до макроалбуминурия) изчисленият коефициент на риск е 0,86 (95 % ДИ 0,78; 0,95) за линаглиптин спрямо плацебо.

Проучване за оценка на безопасността на линаглиптин по отношение на сърдечносъдовата система (CAROLINA)

CAROLINA е рандомизирано проучване при 6 033 пациенти с ранен стадий на диабет тип 2 и повишен СС риск или установени усложнения, които са лекувани с линаглиптин 5 mg (3 023) или глимепирид 1-4 mg (3 010), добавен към стандартното лечение (включително основна терапия с метформин при 83 % от пациентите), целящо да се постигнат стойности според местните стандарти за HbA_{1c} и сърдечносъдови рискови фактори. Средната възраст на проучваната популация е 64 години и включва 2 030 (34 %) пациенти на възраст ≥ 70 години. Проучваната популация включва 2 089 (35 %) пациенти със сърдечносъдово заболяване и 1 130 (19 %) пациенти с бъбречно увреждане с eGFR < 60 ml/мин/1,73 m² на изходното ниво. Средната стойност на HbA_{1c} на изходното ниво е 7,15 %.

Проучването е планирано да демонстрира не по-малка ефикасност по отношение на първичната крайна точка за сърдечносъдова безопасност, която е съставна точка от първия случай на сърдечносъдова смърт или нелетален инфаркт на миокарда (ИМ), или нелетален мозъчен инсулт (3P-MACE).

След период на проследяване с медиана 6,25 години линаглиптин, добавен към стандартно лечение, не увеличава риска от големи сърдечносъдови нежелани събития (таблица 5) в сравнение с глимепирид. Има съответствие между резултатите при пациентите, лекувани със или без метформин.

Таблица 5 Големи сърдечносъдови нежелани събития (major adverse cardiovascular events, MACE) и смъртност по група на лечение в проучването CAROLINA

	Линаглиптин 5 mg		Глимепирид (1-4 mg)		Коефициент на риск (95 % ДИ)
	Брой участници (%)	Честота на 1 000 ПГ*	Брой участници (%)	Честота на 1 000 ПГ*	
Брой пациенти	3 023		3 010		
Първична съставна крайна точка за СС безопасност (сърдечносъдова смърт, нелетален ИМ, нелетален инсулт)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Смърт по всякаква причина	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
СС смърт	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Хоспитализация поради сърдечна недостатъчност	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* ПГ = пациентогодини

** Тест за не по-малка ефикасност, за да се демонстрира, че горната граница на 95 % ДИ за коефициента на риск е по-малка от 1,3

За целия период на лечение (медиана на времето на лечение 5,9 години) делът на пациентите с умерена до тежка хипогликемия е 6,5 % от пациентите на лечение с линаглиптин спрямо 30,9 % от пациентите на лечение с глимепирид, а тежка хипогликемия възниква при 0,3 % от пациентите на лечение с линаглиптин спрямо 2,2 % от пациентите на лечение с глимепирид.

Метформин

При проспективното рандомизирано (UKPDS) проучване е установена дългосрочната полза от интензивния контрол на глюкозата в кръвта при диабет тип 2. Анализът на резултатите при пациентите с наднормено тегло, лекувани с метформин след неуспех само с диета, показват:

- значимо намаление на абсолютния риск от свързани с диабета усложнения в групата на лечение с метформин (29,8 събития/1 000 пациентогодини) спрямо групата само с диета (43,3 събития/1 000 пациентогодини), $p = 0,0023$, и спрямо групите на лечение с комбинация от сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин (40,1 събития/1 000 пациентогодини), $p = 0,0034$,
- значимо намаление на абсолютния риск от свързана с диабет смъртност: метформин - 7,5 събития/1 000 пациентогодини, само с диета - 12,7 събития/1 000 пациентогодини, $p = 0,017$,
- значимо намаление на абсолютния риск от обща смъртност: метформин - 13,5 събития/1 000 пациентогодини спрямо само с диета - 20,6 събития/1 000 пациентогодини, ($p = 0,011$), и спрямо групите на лечение с комбинация от сулфониурейно производно и монотерапия с инсулин - 18,9 събития/1 000 пациентогодини ($p = 0,021$),
- значимо намаление на абсолютния риск от инфаркт на миокарда: метформин - 11 събития/1 000 пациентогодини, само с диета - 18 събития/1 000 пациентогодини, ($p = 0,01$).

Педиатрична популация

Клиничната ефикасност и безопасността на емпаглифлозин 10 mg, с възможно увеличаване на дозата до 25 mg, или линаглиптин 5 mg веднъж дневно са проучени при деца и юноши на възраст от 10 до 17 години със захарен диабет тип 2 в едно двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с паралелни групи (DINAMO) в продължение на 26 седмици, с период на продължение до 52 седмици за оценка на безопасността с двойно-сляпо, активно лечение. 91 % от пациентите в проучването са на основна терапия с метформин като допълнение към диета и упражнения.

На изходно ниво средната стойност на HbA1c е 8,03 %. Лечението с линаглиптин 5 mg не осигурява значимо подобрение на стойностите на HbA1c. Разликата в промяната на коригираната средна стойност на HbA1c след 26 седмици между лечението с линаглиптин и плацебо е -0,34 % (95 % ДИ -0,99; 0,30; $p = 0,2935$). Промяната в коригираната средна стойност на HbA1c спрямо изходното ниво е 0,33 % при пациентите, лекувани с линаглиптин, и 0,68 % при пациентите на плацебо (вж. точка 4.2).

5.2 Фармакокинетични свойства

Проучванията за биоеквивалентност при здрави участници показват, че Jentaduetо (линаглиптин/метформинов хидрохлорид) комбинирани таблетки и едновременно приложени линаглиптин и метформинов хидрохлорид, като отделни таблетки, са биоеквивалентни.

Приложението на Jentaduetо 2,5/1 000 mg с храна не води до промяна в общата експозиция на линаглиптин. При приложение на метформин с храна няма промяна по отношение на AUC, въпреки че пиковите серумни концентрации на метформин намаляват с 18 %. Наблюдавано е забавяне на времето до достигане на пикови серумни концентрации с 2 часа при приложение на метформин след прием на храна. Малко вероятно е тези промени да са от клинично значими.

Следните данни показват фармакокинетичните свойства на отделните активни вещества на Jentaduetо.

Линаглиптин

Фармакокинетиката на линаглиптин е добре характеризирана при здрави участници и пациенти с диабет тип 2. След перорално приложение на доза 5 mg при здрави доброволци или пациенти, линаглиптин се абсорбира бързо, като пикови плазмени концентрации (средно T_{max}) се достигат 1,5 часа след прилагане на дозата.

Плазмените концентрации на линаглиптин намаляват трифазово, с дълъг терминален полуживот (терминалният полуживот на линаглиптин е над 100 часа), което е предимно свързано с насищане, здраво свързване на линаглиптин с DPP-4 и не допринася за кумулирането на активното вещество. Ефективният полуживот за кумулиране на линаглиптин, както е определено при перорално приложение на многократни дози от 5 mg линаглиптин, е приблизително 12 часа. След прилагане веднъж дневно на 5 mg линаглиптин, плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат при третата доза. Плазмената AUC на линаглиптин се повишава приблизително с 33 % след дози от 5 mg в стационарно състояние, в сравнение с първата доза. Интраиндивидуалните и интериндивидуалните коефициенти на вариация за AUC на линаглиптин са ниски (съответно 12,6 % и 28,5 %). Поради зависимостта от концентрацията свързване на линаглиптин с DPP-4, фармакокинетиката на линаглиптин, въз основа на общата експозиция, не е линейна, като всъщност общата плазмена AUC на линаглиптин се повишава по-малко от дозопропорционално, докато AUC на несвързаното лекарство се увеличава приблизително дозопропорционално. Фармакокинетиката на линаглиптин като цяло е сходна при здрави участници и при пациенти с диабет тип 2.

Абсорбция

Абсолютната бионаличност на линаглиптин е приблизително 30 %. Едновременният прием на храна с високо съдържание на мазнини и линаглиптин удължава времето за достигане на C_{\max} с 2 часа и понижава C_{\max} с 15 %, но не е наблюдавано влияние върху AUC_{0-72h}. Не се очаква клинично значим ефект от промяната на C_{\max} и T_{\max} ; следователно, линаглиптин може да се прилага със или без храна.

Разпределение

Вследствие на свързването с тъканите, средният привиден обем на разпределение в стационарно състояние след интравенозно приложение на единична доза 5 mg линаглиптин на здрави участници е около 1 110 литра, което показва, че линаглиптин се разпределя екстензивно в тъканите. Свързването на линаглиптин с плазмените протеини е зависимо от концентрацията, като намалява от около 99 % при 1 nmol/l до 75-89 % при ≥ 30 nmol/l, което отразява насищането на свързването с DPP-4 с повишаване на концентрацията на линаглиптин. При високи концентрации, когато DPP-4 е напълно наситена, 70-80 % линаглиптин се свързват с други плазмени протеини, различни от DPP-4, т.е. 20-30 % са несвързани в плазмата.

Биотрансформация

След приложение на перорална доза 10 mg [¹⁴C] линаглиптин, приблизително 5 % от радиоактивността се екскретира в урината. Метаболизмът има второстепенна роля при елиминирането на линаглиптин. Открит е един основен метаболит с относителна експозиция 13,3 % линаглиптин в стационарно състояние и е установено, че той е фармакологично неактивен и няма принос към плазмената DPP-4 инхибиторна активност на линаглиптин.

Елиминиране

След приложение на перорална доза [¹⁴C] линаглиптин на здрави участници, приблизително 85 % от приложената радиоактивност се елиминира с фекалиите (80 %) или урината (5 %) в рамките на 4 дни след прилагане на дозата. Бъбречният клирънс в стационарно състояние е около 70 ml/мин.

Бъбречно увреждане

В условията на стационарно състояние експозицията на линаглиптин при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане е сравнима с тази при здрави участници. При умерена степен на бъбречно увреждане се наблюдава умерено 1,7-кратно повишение на експозицията в сравнение с контролната група. Експозицията при пациенти със захарен диабет тип 2 с тежка степен на бъбречна недостатъчност се повишава около 1,4 пъти в сравнение с пациенти със захарен диабет тип 2 с нормална бъбречна функция. Предвидимите стойности на AUC на линаглиптин в стационарно състояние при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест демонстрират експозиция, сравнима с тази при пациенти с умерена или тежка степен на бъбречно увреждане. В допълнение, не се очаква линаглиптин да се елиминира до терапевтично значима степен чрез

хемодиализа или перитонеална диализа. Не се препоръчва адаптиране на дозата на линаглиптин при пациенти с бъбречно увреждане; следователно, приложението на линаглиптин може да продължи под формата на отделна таблетка при същата обща дневна доза 5 mg, ако приемът на Jentadueto бъде преустановен поради доказателство за бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

След прилагане на многократни дози от 5 mg линаглиптин при пациенти с лека, умерена и тежка степен на чернодробно увреждане (по класификацията на Child-Pugh), средните AUC и C_{max} на линаглиптин са сходни с тези при съответни здрави контролни участници.

Индекс на телесната маса (ИТМ)

На базата на популационен фармакокинетичен анализ на данни от фаза I и фаза II, индексът на телесната маса няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на линаглиптин. Клиничните изпитвания преди разрешаване за употреба са провеждани до максимален ИТМ, еквивалентен на 40 kg/m².

Пол

На базата на популационен фармакокинетичен анализ на данни от фаза I и фаза II полът няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на линаглиптин.

Старческа възраст

На базата на популационен фармакокинетичен анализ на данни от фаза I и фаза II, възрастта няма клинично значим ефект върху фармакокинетиката на линаглиптин. При участниците в напреднала възраст (между 65 и 80 години, най-възрастният от които е на 78 години) плазмените концентрации на линаглиптин са сравними с тези при по-млади участници. Най-ниските концентрации на линаглиптин също са измерени при хора в старческа възраст (възраст \geq 70 години) с диабет тип 2 в проучване фаза III с продължителност 24 седмици. Установените в това проучване концентрации на линаглиптин са в границите на стойностите, наблюдавани преди това при по-млади пациенти с диабет тип 2.

Педиатрична популация

В едно педиатрично проучване фаза 2 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката на линаглиптин 1 mg и 5 mg при деца и юноши на възраст \geq 10 до < 18 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваните фармакокинетични и фармакодинамични отговори съответстват на наблюдаваните при възрастни участници. Линаглиптин 5 mg показва превъзходство спрямо 1 mg по отношение на най-ниското инхибиране на DPP-4 (72 % спрямо 32 %, $p = 0,0050$) и числено по-голямо намаление по отношение на промяната в коригираната средна стойност на HbA_{1c} спрямо изходното ниво (-0,63 % спрямо -0,48 %, неуточнена). Поради ограничения характер на набора данни резултатите трябва да се интерпретират внимателно.

В едно педиатрично проучване фаза 3 е изследвана фармакокинетиката и фармакодинамиката (промяна на HbA_{1c} спрямо изходното ниво) на линаглиптин 5 mg при деца и юноши на възраст 10 до 17 години със захарен диабет тип 2. Наблюдаваната връзка между експозицията и отговора е като цяло сходна между педиатричните и възрастните пациенти, обаче оцененият ефект от лекарството при деца е по-малък. Пероралното приложение на линаглиптин води до експозиция в границите, наблюдавани при възрастни пациенти. Наблюдаваната средна геометрична стойност на най-ниските концентрации и на концентрациите 1,5 часа след приложението (представляващо концентрация около t_{max}) в стационарно състояние е съответно 4,30 nmol/l и 12,6 nmol/l. Съответните плазмени концентрации при възрастни пациенти са 6,04 nmol/l и 15,1 nmol/l.

Раса

На базата на сборен анализ на наличните фармакокинетични данни, който включва пациенти от бялата раса, пациенти с латиноамерикански, африкански и азиатски произход, расовата принадлежност не оказва явен ефект върху плазмените концентрации на линаглиптин. В допълнение към това, в специални проучвания фаза I е установено, че фармакокинетичните

характеристики на линаглиптин са сходни при здрави участници от Япония, Китай и от бялата раса, както и при пациенти с диабет тип 2 с афроамерикански произход.

Метформин

Абсорбция

След перорално приложение на метформин T_{max} се достига след 2,5 часа. Абсолютната бионаличност на таблетка от 500 mg или 850 mg метформинов хидрохлорид е около 50-60 % при здрави участници. След перорално приложение нерезорбираното количество, което се открива във фецеса, е 20-30 %.

След перорално приложение абсорбцията на метформинов хидрохлорид се насища и е непълна. Приема се, че фармакокинетиката на абсорбцията на метформинов хидрохлорид е нелинейна.

При препоръчителните дози и схеми на прилагане на метформинов хидрохлорид плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на 24-48 часа и обикновено са под 1 микрограм/ml. В контролирани клинични изпитвания максималните плазмени нива (C_{max}) на метформинов хидрохлорид не надвишават 5 микрограма/ml, дори при максимални дози.

Храната намалява степента и леко забавя абсорбцията на метформинов хидрохлорид. След приложение на доза 850 mg се наблюдава 40 % по-ниска пикова плазмена концентрация, намаление на AUC (площта под кривата) с 25 % и удължение на времето за достигане на пикова плазмена концентрация с 35 минути. Клиничната значимост на тези спадове не е известна.

Разпределение

Свързването с плазмените протеини е незначително. Метформинов хидрохлорид се разпределя в еритроцитите. Пиковите нива в кръвта са по-ниски в сравнение с пиковите плазмени нива и се появяват приблизително по същото време. Червените кръвни клетки най-вероятно представляват вторичен компартимент на разпределение. Средният обем на разпределение (Vd) варира между 63-276 l.

Биотрансформация

Метформинов хидрохлорид се екскретира непроменен в урината. При хора не са открити метаболити.

Елиминиране

Бъбречният клирънс на метформинов хидрохлорид е > 400 ml/мин, което показва, че метформинов хидрохлорид се елиминира чрез гломерулна филтрация и тубулна секреция. След перорално приложение привидният терминален полуживот е около 6,5 часа.

При нарушена бъбречна функция бъбречният клирънс намалява пропорционално на този на креатинина и така елиминационният полуживот се удължава, което води до увеличени нива на метформин в плазмата.

Педиатрична популация

Проучване с единични дози: след приложение на единични дози от 500 mg метформинов хидрохлорид, при педиатричните пациенти е наблюдаван фармакокинетичен профил, сходен с този при здрави възрастни.

Проучване с многократни дози: данните са ограничени до едно проучване. След многократно прилагане на доза 500 mg два пъти дневно в продължение на 7 дни при педиатрични пациенти пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и системната експозиция (AUC_{0-t}) се понижават съответно с приблизително 33 % и 40 % в сравнение с възрастни болни от диабет, при които многократно е прилагана доза 500 mg два пъти дневно в продължение на 14 дни. Тъй като дозата се титрира индивидуално на базата на гликемичния контрол, тези данни са с ограничена клинична значимост.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Линаглиптин плюс метформин

Провеждани са 13-седмични проучвания за обща токсичност при плъхове при едновременно приложение на линаглиптин и метформин. Единственото наблюдавано взаимодействие между линаглиптин и метформин е намаляване на повишението на теллото. Не е наблюдавана друга допълнителна токсичност, причинена от комбинацията от линаглиптин и метформин, при AUC нива на експозиция съответно до 2 и 23 пъти експозицията при хора.

Едно проучване на ембриофеталното развитие при бременни плъхове не показва тератогенен ефект, свързан с едновременното приложение на линаглиптин и метформин, при AUC нива на експозиция съответно до 4 и 30 пъти експозицията при хора.

Линаглиптин

При многократно прилагане на линаглиптин при дози, надвишаващи 300 пъти експозицията при хора, основните таргетни органи за токсичност при мишки и плъхове са черният дроб, бъбреците и стомашно-чревният тракт.

При плъхове, ефекти върху възпроизводителните органи, щитовидната жлеза и лимфоидните органи са наблюдавани при дози, надвишаващи 1 500 пъти експозицията при хора. Силни псевдоалергични реакции са наблюдавани при кучета при прилагане на средни дози, предизвикващи вторични сърдечносъдови промени, за които се счита, че са специфични за кучета. Черният дроб, бъбреците, стомахът, възпроизводителните органи, тимусът, далакът и лимфните възли са таргетни органи за токсичност при дългоопашати макаци, при дози надвишаващи 450 пъти експозицията при хора. При дози надвишаващи 100 пъти експозицията при хора, най-значимата находка при тези маймуни е дразнене на стомаха.

Линаглиптин и основният му метаболит не показват генотоксичен потенциал.

2-годишни проучвания за канцерогенност на пероралната форма при плъхове и мишки не дават доказателства за канцерогенност при плъхове или мъжки мишки. Значимо по-висока честота на малигнен лимфом само при женски мишки при най-високата доза (> 200 пъти експозицията при хора) не се счита за значима при хората (обяснение: несвързана с лечението, а дължаща се на силно варираща фонова честота). Въз основа на данните от тези проучвания няма основания да се очаква канцерогенност при хора.

Нивото без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) по отношение на фертилитета, ранното ембрионално развитие и тератогенността при плъхове е определено на > 900 пъти експозицията при хора. NOAEL по отношение на токсичността за майката, ембриона/фетуса и поколението при плъхове е 49 пъти експозицията при хора. При зайци не са наблюдавани тератогенни ефекти при дози > 1 000 пъти експозицията при хора. Получено е NOAEL 78 пъти експозицията при хора за ембриофетална токсичност при зайци, а по отношение на токсичността за майката NOAEL е 2,1 пъти експозицията при хора. Следователно, не се счита за вероятно линаглиптин да повлияе репродукцията при терапевтична експозиция при хора.

Метформин

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Аргинин
Коповидон
Магнезиев стеарат
Царевично нишесте
Силициев диоксид, колоиден безводен

Jentaducto 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Талк
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172)
Пропиленгликол

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

Филмово покритие

Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Талк
Червен железен оксид (E172)
Пропиленгликол

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

Блистер

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- Опаковки, съдържащи 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 и 120 × 1 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 120 (2 опаковки от 60 × 1), 180 (2 опаковки от 90 × 1), 180 (3 опаковки от 60 × 1) и 200 (2 опаковки от 100 × 1) филмирани таблетки в перфорирани блистери с единични дози от алуминиево покривно фолио и формовано фолио от PVC /полихлоротрифлуороетилен/PVC.
- Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE), с пластмасова капачка на винт, запечатана с алуминиево фолио, ламинирано с полиестер и сушител - силикагел. Видове опаковки: 14, 60 и 180 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Jentaducto 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
EU/1/12/780/001 (10 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/002 (14 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/003 (28 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/004 (30 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/005 (56 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/006 (60 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/007 (84 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/008 (90 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/009 (98 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/010 (100 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/011 (120 × 1 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/012 (14 филмирани таблетки, бутилка)
EU/1/12/780/013 (60 филмирани таблетки, бутилка)
EU/1/12/780/014 (180 филмирани таблетки, бутилка)
EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) филмирани таблетки)
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) филмирани таблетки)
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) филмирани таблетки)
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) филмирани таблетки)

Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юли 2012 г.

Дата на последно подновяване: 22 март 2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentadueto 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
линаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 × 1 филмирани таблетки
14 × 1 филмирани таблетки
28 × 1 филмирани таблетки
30 × 1 филмирани таблетки
56 × 1 филмирани таблетки
60 × 1 филмирани таблетки
84 × 1 филмирани таблетки
90 × 1 филмирани таблетки
98 × 1 филмирани таблетки
100 × 1 филмирани таблетки
120 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТАЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentadueto 2,5 mg/850 mg таблетки
линаглиптин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ГРУПОВИ ОПАКОВКИ - МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА БЕЗ BLUE BOX –
2,5 mg/850 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentadueto 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
линаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 × 1 филмирани таблетки. Съставна част на груповата опаковка, не може да бъде продавана отделно.

90 × 1 филмирани таблетки. Съставна част на груповата опаковка, не може да бъде продавана отделно.

100 × 1 филмирани таблетки. Съставна част на груповата опаковка, не може да бъде продавана отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ВЪНШНАТА ОБВИВКА НА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – ОБВИТИ В ПРОЗРАЧНО ФОЛИО – ВКЛЮЧВАЩ BLUE BOX – 2,5 mg /850 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentadueto 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
линаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 60 × 1 филмирани таблетки

Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 90 × 1 филмирани таблетки

Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 100 × 1 филмирани таблетки

Групова опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 60 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
линаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 × 1 филмирани таблетки
14 × 1 филмирани таблетки
28 × 1 филмирани таблетки
30 × 1 филмирани таблетки
56 × 1 филмирани таблетки
60 × 1 филмирани таблетки
84 × 1 филмирани таблетки
90 × 1 филмирани таблетки
98 × 1 филмирани таблетки
100 × 1 филмирани таблетки
120 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕРИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentaduetо 2,5 mg/1 000 mg таблетки
линаглиптин/метформинов HCl

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

**ГРУПОВИ ОПАКОВКИ - МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА БЕЗ BLUE BOX –
2,5 mg/1 000 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
линаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

60 × 1 филмирани таблетки. Съставна част на груповата опаковка, не може да бъде продавана отделно.

90 × 1 филмирани таблетки. Съставна част на груповата опаковка, не може да бъде продавана отделно.

100 × 1 филмирани таблетки. Съставна част на груповата опаковка, не може да бъде продавана отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ВЪНШНАТА ОБВИВКА НА ГРУПОВИ ОПАКОВКИ – ОБВИТИ В ПРОЗРАЧНО ФОЛИО – ВКЛЮЧВАЩ BLUE BOX – 2,5 mg /1 000 mg ФИЛМИРАНИ ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
линаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 60 × 1 филмирани таблетки

Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 90 × 1 филмирани таблетки

Групова опаковка, състояща се от 2 опаковки, всяка от които съдържа 100 × 1 филмирани таблетки

Групова опаковка, състояща се от 3 опаковки, всяка от които съдържа 60 × 1 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ - БУТИЛКА ОТ HDPE (17 И 18 СА ПРИЛОЖИМИ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentadueto 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
линаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/780/012 14 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/013 60 филмирани таблетки)
EU/1/12/780/014 180 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА И ЕТИКЕТ - БУТИЛКА от HDPE (17 И 18 СА ПРИЛОЖИМИ САМО ЗА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
линаглиптин/метформинов хидрохлорид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 2,5 mg линаглиптин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки
60 филмирани таблетки
180 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/780/026 14 филмирани таблетки
EU/1/12/780/027 60 филмирани таблетки
EU/1/12/780/028 180 филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Jentaduetto
2,5 mg/1 000 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Jentaduetо 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки
Jentaduetо 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки
линаглиптин/метформинов хидрохлорид (linagliptin/metformin hydrochloride)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Jentaduetо и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jentaduetо
3. Как да приемате Jentaduetо
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Jentaduetо
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Jentaduetо и за какво се използва

Името на Вашата таблетка е Jentaduetо. Тя съдържа две различни активни вещества, линаглиптин и метформин.

- Линаглиптин принадлежи към клас лекарства, наречени инхибитори на DPP-4 (инхибитори на дипептидил пептидаза-4).
- Метформин принадлежи към клас лекарства, наречени бигваниди.

Как действа Jentaduetо

Двете активни вещества действат заедно, за да контролират нивото на кръвната захар при възрастни пациенти с форма на диабет, наречен “захарен диабет тип 2”. Успоредно с диетата и физическите упражнения това лекарство помага за подобряване на нивата и ефектите на инсулина след хранене и намалява количеството на захарта, произвеждана от Вашия организъм.

Това лекарство може да се използва самостоятелно или с определени други лекарства за диабет, като сулфониурейни производни, емпаглифлозин или инсулин.

Какво представлява диабет тип 2?

Диабет тип 2 е заболяване, при което Вашият организъм не произвежда достатъчно инсулин, а произвежданият инсулин не действа така добре, както би трябвало. Освен това организъмът Ви може да произвежда твърде много захар. При това положение, захарта (глюкозата) се натрупва в кръвта. Това може да доведе до сериозни здравословни проблеми като сърдечно заболяване, бъбречно заболяване, слепота и ампутация.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Jentadueto

Не приемайте Jentadueto

- ако сте алергични към линаглиптин или метформин, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако имате силно намалена бъбречна функция.
- ако имате неконтролиран диабет, например с тежка хипергликемия (висока кръвна захар), гадене, повръщане, диария, бърза загуба на тегло, лактатна ацидоза (вижте „Риск от лактатна ацидоза“ по-долу) или кетоацидоза. Кетоацидозата е състояние, при което вещества, наречени „кетониви тела“ се натрупват в кръвта и могат да доведат до диабетна прекома. Симптомите включват болка в стомаха, учестено и дълбоко дишане, сънливост или необичаен плодов аромат на дъха Ви.
- ако някога сте имали диабетна прекома.
- ако имате тежка инфекция като например инфекция, засягаща белия Ви дроб, бронхите или бъбреците. Тежките инфекции могат да доведат до проблеми с бъбреците, което може да Ви изложи на риск от развитие на лактатна ацидоза (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако сте загубили много течности от тялото си (дехидратация), напр. в резултат от продължителна или тежка диария, или ако сте повръщали няколко пъти подред. Дехидратацията може да доведе до проблеми с бъбреците, което може да Ви изложи на риск от развитие на лактатна ацидоза (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако се лекувате за остра сърдечна недостатъчност или наскоро сте преживели инфаркт, имате сериозни проблеми с кръвообращението (като “шок”) или имате проблеми с дишането. Това може да доведе до недостатъчно доставяне на кислород до тъканите, което може да Ви изложи на риск от развитие на лактатна ацидоза (вижте „Предупреждения и предпазни мерки“).
- ако имате чернодробни проблеми.
- ако пиете алкохол в големи количества всеки ден или само от време на време (вижте точка „Jentadueto с алкохол“).

Не приемайте Jentadueto, ако нещо от по-горе изброените се отнася за Вас. Ако не сте сигурни в нещо, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Jentadueto

- ако имате диабет тип 1 (организмът Ви не произвежда инсулин). Jentadueto не трябва да се използва за лечение на това заболяване.
- ако приемате инсулин или антидиабетно лекарство, известно като “сулфонилурейно производно”, Вашият лекар може да реши да намали дозата на инсулина или на сулфонилурейното производно, когато приемате едно от двете заедно с Jentadueto, за да се избегне ниската кръвна захар (хипогликемия).
- ако имате или сте имали заболяване на панкреаса.

Ако имате симптоми на остър панкреатит, като постоянна, силна коремна болка, Вие трябва да се консултирате с Вашия лекар.

Ако установите поява на мехури по кожата, това може да бъде признак на заболяване, наречено булозен пемфигоид. Вашият лекар може да Ви каже да прекратите приема на Jentadueto.

Ако не сте сигурни дали нещо от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Jentadueto.

Диабетните кожни проблеми са често усложнение на диабета. Следвайте препоръките за грижи за кожата и краката, които сте получили от Вашия лекар или медицинска сестра.

Риск от лактатна ацидоза

Поради съдържанието на метформин Jentadueto може да причини много рядко, но много тежко усложнение, наречено лактатна ацидоза, особено ако бъбреците Ви не функционират правилно. Рискът от развитие на лактатна ацидоза е повишен и при неконтролиран диабет, сериозни инфекции, продължително гладуване или прием на алкохол, дехидратация (вижте още информация по-долу), чернодробни проблеми и заболявания, при които част от тялото има намалено снабдяване с кислород (като остро тежко сърдечно заболяване).

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Jentadueto за кратък период от време, ако имате заболяване, което може да бъде свързано с дехидратация (значителна загуба на телесни течности) като тежко повръщане, диария, треска, излагане на топлина или ако пиете по-малко течности от нормалното. Говорете с Вашия лекар за допълнителни указания.

Спрете приема на Jentadueto и незабавно се свържете с лекар или най-близката болница, ако имате някои от симптомите на лактатна ацидоза, тъй като това състояние може да доведе до кома.

Симптомите на лактатна ацидоза включват:

- повръщане
- болка в стомаха (коремна болка)
- мускулни спазми
- общо усещане за неразположение, придружено с тежка умора
- затруднено дишане
- понижена телесна температура и пулс

Говорете с Вашия лекар незабавно за допълнителни указания:

- ако е установено, че страдате от наследствено генетично заболяване, повлияващо митохондриите (компонентите, които произвеждат енергия в клетките), като синдром на митохондриална енцефалопатия с лактатна ацидоза и инсултopodobни епизоди (МЕЛАС синдром) или наследствен диабет и глухота по майчина линия (Maternal inherited diabetes and deafness, MIDD).
- ако имате някой от тези симптоми след започване на лечение с метформин: припадък, намалени познавателни способности, затруднени движения на тялото, симптоми, показателни за увреждане на нервите (напр. болка или изтръпване), мигрена и глухота.

Лактатната ацидоза е състояние, изискващо спешна медицинска помощ, и трябва да се лекува в болница.

Ако Ви се налага да претърпите голяма операция, трябва задължително да спрете приема на Jentadueto по време на и известно време след процедурата. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Jentadueto.

По време на лечението с Jentadueto Вашият лекар ще проверява бъбречната Ви функция поне веднъж годишно или по-често, ако сте в старческа възраст и/или ако имате влошаваща се бъбречна функция.

Деца и юноши

Това лекарство не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години. То не е ефективно при деца и юноши на възраст между 10 и 17 години. Не е известно дали това лекарство е безопасно и ефективно, когато се прилага при деца, по-малки от 10 години.

Други лекарства и Jentadueto

Ако трябва да Ви бъде поставена инжекция с контрастно средство, съдържащо йод, в кръвообращението, например във връзка с рентген или скенер, трябва да спрете приема на Jentadueto преди или по време на инжекцията. Вашият лекар ще реши кога трябва да спрете и кога да възобновите лечението с Jentadueto.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Може да се наложи по-често да се изследва глюкозата в кръвта и функционирането на бъбреците или Вашият лекар да коригира дозата Jentaduetо.

Изключително важно е да споменете следното:

- лекарства, които увеличават отделянето на урина (диуретици);
- лекарства, използвани за лечение на болка и възпаление (НСПВС и COX-2 инхибитори, като ибупрофен и целекоксиб);
- някои лекарства за лечение на високо кръвно налягане (АСЕ-инхибитори и ангиотензин II рецепторни антагонисти);
- лекарства, които могат да променят количеството метформин в кръвта Ви, особено ако имате намалена бъбречна функция (като верапамил, рифампицин, циметидин, долутегравир, ранолазин, триметоприм, вандетаниб, изавуконазол, кризотиниб, олапариб);
- карбамазепин, фенобарбитал или фенитоин. Те могат да бъдат използвани за контрол на припадъци (гърчове) или хронична болка.
- рифампицин. Това е антибиотик, използван за лечение на инфекции, като туберкулоза.
- лекарства, използвани за лечение на възпалителни заболявания като астма и артрит (кортикостероиди);
- бронходилататори (β -симпатикомиметици) за лечение на бронхиална астма;
- лекарства, съдържащи алкохол.

Jentaduetо с алкохол

Избягвайте прекомерна консумация на алкохол, докато приемате Jentaduetо, тъй като това може да увеличи риска от лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“).

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не трябва да използвате Jentaduetо, ако сте бременна. Не е известно дали това лекарство е вредно за плода.

Метформин преминава в малки количества в кърмата. Не е известно дали линаглиптин преминава в кърмата. Говорете с Вашия лекар, ако възнамерявате да кърмите, докато приемате това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Jentaduetо не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, приемът на Jentaduetо в комбинация с лекарства, наречени сулфониурейни производни, или с инсулин може да причини твърде ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия), което може да повлияе способността Ви да шофирате и работите с машини, или да работите без сигурна опора за краката.

3. Как да приемате Jentaduetо

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко да приемате

Количеството Jentaduetо, което ще приемате, варира в зависимост от състоянието Ви и от дозите на метформин и/или на отделните таблетки линаглиптин и метформин, които приемате в момента. Вашият лекар ще Ви каже точната доза от това лекарство, която трябва да вземате.

Как да приемате това лекарство

- една таблетка два пъти дневно, приемана през устата, при дозата, предписана от Вашия лекар.
- по време на хранене, за да се намали възможността за възникване на стомашно неразположение.

Не трябва да превишавате максималната препоръчителна дневна доза 5 mg линаглиптин и 2 000 mg метформинов хидрохлорид.

Продължете приема на Jentaduetо толкова дълго, колкото е предписано от Вашия лекар, за да може да продължите да контролирате кръвната си захар. Възможно е Вашият лекар да Ви предпише това лекарство заедно с друго антидиабетно лекарство или инсулин. Трябва да приемате всички лекарства, както е указано от Вашия лекар, за да постигнете най-доброто за здравето си.

Трябва да продължите диетата си по време на лечението с Jentaduetо и да следите приемът на въглехидрати да е равномерно разпределен през деня. Ако сте с наднормено тегло, продължавайте нискокалорийната си диета според указанията, които сте получили. Когато се приема самостоятелно, това лекарство е малко вероятно да причини необичайно ниски нива на кръвната захар (хипогликемия). Когато Jentaduetо се използва със сулфониурейно лекарство или с инсулин, може да настъпят ниски нива на кръвната захар и Вашият лекар може да намали дозата на сулфониурейното производно или на инсулина.

Ако сте приели повече от необходимата доза Jentaduetо

Ако сте приели повече от необходимия брой таблетки Jentaduetо, е възможно да получите лактатна ацидоза. Симптомите на лактатна ацидоза са неспецифични, като силно неразположение, повръщане, болка в стомаха с мускулни крампи, общо неразположение с тежка умора и затруднено дишане. Допълнителни симптоми са понижена телесна температура и забавен пулс. **Ако това Ви се случи, е възможно да имате нужда от незабавно болнично лечение, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома. Спрете приема на това лекарство незабавно и се консултирайте веднага с лекар или отидете в най-близката болница (вижте точка 2). Вземете опаковката на лекарството с Вас.**

Ако сте пропуснали да приемете Jentaduetо

Ако сте пропуснали да приемете доза, приемете я веднага щом си спомните. Ако обаче се сетите малко преди времето за прием на следващата доза, прескочете пропуснатата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Никога не приемайте две дози едновременно (сутрин или вечер).

Ако сте спрели приема на Jentaduetо

Не спирайте приема на Jentaduetо, преди Вашият лекар да Ви каже. Целта е да можете да поддържате кръвната си захар под контрол.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои симптоми изискват незабавна медицинска помощ

Трябва да спрете приема на Jentaduetо и веднага да посетите Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми на ниска кръвна захар (хипогликемия): треперене, изпотяване, тревожност, замъглено зрение, изтръпване на устните, пребледняване, промяна в настроението или обърканост. Хипогликемията (честота: много чести (може да засегнат повече от 1 на

10 души)) е нежелана реакция, установена при прием на комбинацията от Jentadueto плюс сулфонилурейно производно и при прием на комбинацията от Jentadueto плюс инсулин.

Jentadueto може да причини много рядка (може да засегне до 1 на 10 000 потребители), но много сериозна нежелана реакция, наречена лактатна ацидоза (вижте точка „Предупреждения и предпазни мерки“). Ако това се случи, трябва да **спрете приема на Jentadueto и незабавно да се свържете с лекар или най-близката болница**, тъй като лактатната ацидоза може да доведе до кома.

Някои пациенти са имали възпаление на панкреаса (панкреатит; честота: редки, може да засегнат до 1 на 1 000 души).

СПРЕТЕ приема на Jentadueto и се свържете незабавно с Вашия лекар, ако забележите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- Силна и постоянна болка в корема (областта на стомаха), която може да се разпространи към гърба, както и гадене и повръщане, тъй като това може да са признаци на възпаление на панкреаса (панкреатит).

Други нежелани реакции на Jentadueto включват:

Някои пациенти са получили алергични реакции (честота: редки), които могат да бъдат сериозни, включително хрипове и задух (бронхиална свръхреактивност; честота: нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)). Някои пациенти са получили обрив (честота: нечести), копривна треска (уртикария; честота: редки) и подуване на лицето, устните, езика и гърлото, което може да причини затруднено дишане или преглъщане (ангиоедем, честота: редки). Ако получите някой от горепосочените болестни симптоми, спрете приема на Jentadueto и веднага се свържете с Вашия лекар. Вашият лекар може да предпише лекарство за лечение на алергичната Ви реакция, както и друго лекарство за лечение на Вашия диабет.

При прием на Jentadueto някои пациенти са получили следните нежелани реакции:

- Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): диария, повишени ензими в кръвта (повишена липаза), гадене
- Нечести: възпаление на носа или гърлото (назофарингит), кашлица, липса на апетит (намален апетит), повръщане, повишено ниво на ензимите в кръвта (повишено ниво на амилаза), сърбеж (пруритус)
- Редки: мехури по кожата (булозен пемфигоид)

Възможно е при някои пациенти да възникнат следните нежелани реакции при прием на Jentadueto с инсулин

- Нечести: нарушения на чернодробната функция, запек

Нежелани реакции при самостоятелен прием на метформин, които не са описани за Jentadueto:

- Много чести: коремна болка.
- Чести (може да засегнат до 1 на 10 души): метален вкус в устата (нарушено вкусово усещане), понижени или ниски нива на витамин В12 в кръвта (симптомите може да включват прекалено голяма умора, възпален и зачервен език (глосит), боцкане и мравучкане (парестезия) или бледа или жълта кожа). Вашият лекар може да назначи определени изследвания, за да открие причината за симптомите Ви, защото някои от тях може да се дължат също и на диабета или на други здравословни проблеми, които не са свързани с лечението.
- Много редки (може да засегнат до 1 на 10 000 души): хепатит (проблем с черния дроб), кожни реакции като зачервяване на кожата (еритем).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете

своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Jentaduetо

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера, бутилката и картонената опаковка след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка: Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако опаковката му е повредена или по нея има признаци за нарушаване на целостта ѝ.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Jentaduetо

- Активни вещества: линаглиптин и метформинов хидрохлорид.
- Всяка филмирана таблетка Jentaduetо 2,5 mg/850 mg съдържа 2,5 mg линаглиптин и 850 mg метформинов хидрохлорид.
- Всяка филмирана таблетка Jentaduetо 2,5 mg/1 000 mg съдържа 2,5 mg линаглиптин и 1 000 mg метформинов хидрохлорид.
- Други съставки:
 - Ядро на таблетката: аргинин, коповидон, магнезиев стеарат, царевично нишесте, колоиден безводен силициев диоксид;
 - Филмово покритие: хипромелоза, титанов диоксид (E171), талк, пропиленгликол. Jentaduetо 2,5 mg/850 mg филмирани таблетки съдържа също червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172). Jentaduetо 2,5 mg/1 000 mg филмирани таблетки съдържа също червен железен оксид (E172).

Как изглежда Jentaduetо и какво съдържа опаковката

Jentaduetо 2,5 mg/850 mg са овални, двойноизпъкнали, светлооранжеви филмирани таблетки (таблетки). Те имат вдлъбнато релефно означение „D2/850“ от едната страна и вдлъбнато релефно означение - логото на „Boehringer Ingelheim“, от другата страна.

Jentaduetо 2,5 mg/1 000 mg са овални, двойноизпъкнали, светлорозови филмирани таблетки (таблетки). Те имат вдлъбнато релефно означение „D2/1 000“ от едната страна и вдлъбнато релефно означение - логото на „Boehringer Ingelheim“, от другата страна.

Jentaduetо се предлага в перфорирани блистери с единични дози с 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 и 120 × 1 филмирани таблетки и групови опаковки, съдържащи 120 × 1 (2 опаковки от 60 × 1), 180 × 1 (2 опаковки от 90 × 1), 180 × 1 (3 опаковки от 60 × 1) и 200 × 1 (2 опаковки от 100 × 1) филмирани таблетки.

Jentadueto се предлага също в пластмасови бутилки с пластмасова капачка на винт и сушител - силикагел. Бутилките съдържат 14, 60 или 180 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.