

PŘÍLOHA
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg potahované tablety
Jentaducto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jentaducto 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Jentaducto 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Oválná, bikonvexní, světle oranžová, potahovaná tableta o rozměru 19,2 mm x 9,4 mm s označením „D2/850“ na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

Oválná, bikonvexní, světle růžová, potahovaná tableta o rozměru 21,1 mm x 9,7 mm s označením „D2/1000“ na jedné straně a logem společnosti na straně druhé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Jentaducto je indikován u dospělých s diabetes mellitus II. typu jako přídatná léčba k dietě a tělesnému cvičení pro zlepšení kontroly glykémie:

- u pacientů nedostatečně kontrolovaných maximální tolerovanou dávkou metforminu samotného.
- v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě diabetu, včetně inzulínu, u pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a těmito léčivými přípravky.
- u pacientů již léčených kombinací linagliptinu a metforminu ve formě samostatných tablet.

(viz body 4.4, 4.5 a 5.1, kde jsou k dispozici údaje o různých kombinacích).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin (GFR \geq 90 ml/min)

Dávku protihyperglykemické léčby přípravkem Jentaducto je nutno stanovit individuálně podle pacientova aktuálního režimu, účinnosti a snášenlivosti, aniž by byla překročena maximální doporučená denní dávka 5 mg linagliptinu a 2000 mg metformin-hydrochloridu.

Pacienti nedostatečně kontrolovaní maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii

U pacientů nedostatečně kontrolovaných samotným metforminem by obvyklá úvodní dávka přípravku Jentaduetu měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) plus dávku již užívaného metforminu.

Pacienti převádění ze společného užívání linagliptinu a metforminu

U pacientů převáděných ze společného užívání linagliptinu a metforminu je třeba podávání přípravku Jentaduetu zahájit v dávce odpovídající dávce již užívaného linagliptinu a metforminu.

Pacienti nedostatečně kontrolovaní na dvojité kombinované terapii s maximální tolerovanou dávkou metforminu a sulfonylurey

Dávka přípravku Jentaduetu by měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud jsou linagliptin a metformin-hydrochlorid užívány v kombinaci se sulfonylureou, může nastat potřeba nižší dávky sulfonylurey, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

Pacienti nedostatečně kontrolovaní na dvojité kombinované terapii s inzulinem a maximální tolerovanou dávkou metforminu

Dávka přípravku Jentaduetu by měla obsahovat linagliptin v dávce 2,5 mg dvakrát denně (celková denní dávka 5 mg) a dávku metforminu podobnou dávce již užívané. Pokud jsou linagliptin a metformin-hydrochlorid užívány v kombinaci s inzulinem, může nastat potřeba nižší dávky inzulinu, aby se snížilo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

Pro různé dávky metforminu je přípravek Jentaduetu k dispozici v síle 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu a v síle 2,5 mg linagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Protože se metformin vylučuje renálně, je při podávání přípravku Jentaduetu nutná vyšší opatrnost s rostoucím věkem pacienta. Při prevenci laktátové acidózy spojené s metforminem je nezbytná monitorace funkce ledvin, a to zejména u starších pacientů (viz body 4.3 a 4.4).

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Před zvažováním léčby metforminem u pacientů s GFR <60 ml/min mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4).

Pokud není k dispozici odpovídající síla přípravku Jentaduetu, je třeba použít jednotlivé složky namísto fixní kombinace dávky.

Tabulka 1: Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60–89	Maximální denní dávka je 3 000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Žádná úprava dávky
45–59	Maximální denní dávka je 2 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Žádná úprava dávky
30–44	Maximální denní dávka je 1 000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Žádná úprava dávky
< 30	Metformin je kontraindikován.	Žádná úprava dávky

Porucha funkce jater

Podávání přípravku Jentaduetu se nedoporučuje u pacientů s poruchou funkce jater z důvodu léčivé látky metformin (viz body 4.3 a 5.2). Klinická zkušenost s přípravkem Jentaduetu u pacientů s poruchou funkce jater chybí.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Jentaduetu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Jentaduetu je třeba užívat dvakrát denně spolu s jídlem ke snížení gastrointestinálních nežádoucích účinků spojených s metforminem.

Všichni pacienti musí pokračovat v dietě s odpovídajícím rozložením příjmu sacharidů v průběhu dne. Pacienti s nadváhou musí pokračovat v dietě s omezením příjmu energie.

Pokud je nějaká dávka opomenuta, je třeba ji užít ihned, jakmile si na ni pacient vzpomene. Nesmí však být užita dvojitá dávka ve stejnou dobu. V takovém případě je třeba opomenutou dávku vynechat.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza)
- Diabetické prekóma.
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min)
- Akutní stavy s potenciálem ke změně funkce ledvin, jako je dehydratace, těžká infekce, šok.
- Onemocnění, které může vést k hypoxii tkání (zejména akutní onemocnění nebo zhoršení chronického onemocnění), jako je dekompenzované srdeční nebo respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok.
- Porucha funkce jater, akutní otrava alkoholem, alkoholismus (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Přípravek Jentaduetu nesmí být podáván u pacientů s diabetem I. typu.

Hypoglykemie

Když byl linagliptin přidán k sulfonyluree k již existující léčbě metforminem, výskyt hypoglykemie se oproti placebu zvýšil.

Deriváty sulfonylurey a inzulínu jsou známé tím, že mohou vést k hypoglykémii. Proto se doporučuje opatrnost, pokud je přípravek Jentaduetu užíván v kombinaci se sulfonylureou a/nebo inzulínem. Lze zvážit snížení dávky sulfonylurey nebo inzulínu (viz bod 4.2).

Hypoglykemie není zjištěna jako nežádoucí účinek linagliptinu, metforminu nebo linagliptinu a metforminu. V klinických studiích byly frekvence výskytu hypoglykemie srovnatelně nízké u pacientů užívajících linagliptin v kombinaci s metforminem nebo samotný metformin.

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s GFR < 30 ml/min a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Funkce srdce

U pacientů se srdečním selháním hrozí vyšší riziko hypoxie a poruchy funkce ledvin. U pacientů se stabilním chronickým srdečním selháním lze přípravek Jentaduetu používat při pravidelném monitorování funkce srdce a ledvin. U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je přípravek Jentaduetu kontraindikován (viz bod 4.3).

Operace

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epidurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Starší pacienti

Při léčbě pacientů ve věku 80 let a vyšším (viz bod 4.2) je nutná opatrnost.

Změna klinického stavu pacientů s dříve kontrolovaným diabetem II. typu

Protože přípravek Jentadueto obsahuje metformin, musí být pacient s diabetem II. typu dříve dobře kontrolovaným přípravkem Jentadueto, u kterého se vyvíjí laboratorní abnormality nebo klinické onemocnění (zejména nejasné a špatně definované onemocnění), okamžitě vyšetřen za účelem vyloučení ketoacidózy nebo laktátové acidózy. Vyšetření má zahrnovat elektrolyty séra a ketolátky, hladinu glukózy v krvi, a pokud je to indikováno, pH krve, laktát, pyruvát a hladinu metforminu. Pokud se zjistí jakákoliv forma acidózy, je nutno ihned přerušit podávání přípravku Jentadueto a zahájit další vhodná nápravná opatření.

Akutní pankreatitida

Používání inhibitorů DPP-4 je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. U pacientů užívajících linagliptin byla pozorována akutní pankreatitida. Ve studii kardiovaskulární a renální bezpečnosti (CARMELINA) s mediánem observačního období 2,2 let byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo. Pacienti musí být informováni o typických příznacích akutní pankreatitidy. Pokud existuje podezření na pankreatitidu, je nutno podávání přípravku Jentadueto ukončit; pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčbu přípravkem Jentadueto není možné znovu zahájit. U pacientů s anamnézou pankreatitidy je třeba opatrnosti.

Bulózní pemfigoid

U pacientů užívajících linagliptin byl pozorován bulózní pemfigoid. Ve studii CARMELINA byl bulózní pemfigoid hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo. Při podezření na bulózní pemfigoid je třeba přípravek Jentadueto vysadit.

Vitamin B12

Metformin může snižovat hladinu vitamínu B12. Riziko nízké hladiny vitamínu B12 roste se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat hladinu vitamínu B12 v séru. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nutné pravidelné monitorování vitamínu B12. Léčba metforminem má pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a v souladu s aktuálními klinickými doporučeními postupy má být zajištěna vhodná léčba upravující nedostatek vitamínu B12.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí nebyly provedeny. Takové studie ale byly provedeny s jednotlivými léčivými látkami, tj. s linagliptinem a metforminem. Společné podávání opakovaných dávek linagliptinu a metforminu významně nezměnilo u zdravých dobrovolníků i pacientů farmakokinetiku linagliptinu nebo metforminu.

Linagliptin

Hodnocení interakcí in vitro

Linagliptin je slabým kompetitivním a slabým až středně silným ireverzibilním inhibitorem izoenzymu CYP3A4, jiné CYP izoenzymy ale neinhibuje. Není induktorem CYP izoenzymů.

Linagliptin je substrátem glykoproteinu P a slabě inhibuje glykoproteinem P zprostředkovaný transport digoxinu. Na základě těchto výsledků a studií interakcí *in vivo* je považováno za nepravděpodobné, že by linagliptin vedl k interakcím s jinými substráty glykoproteinu P.

Hodnocení interakcí in vivo

Účinky dalších léčivých přípravků na linagliptin

Klinické údaje popsané níže naznačují, že riziko klinicky významných interakcí se současně podávanými léčivými přípravky je nízké.

Metformin:

Opakované podávání metformin-hydrochloridu v dávce 850 mg třikrát denně současně s linagliptinem v dávce 10 mg jednou denně nevedlo u zdravých dobrovolníků ke klinicky významné změně farmakokinetiky linagliptinu.

Deriváty sulfonylurey:

Farmakokinetika rovnovážného stavu linagliptinu v dávce 5 mg se nezměnila současným podáním jednotlivé dávky 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu).

Ritonavir:

Současné podání jednotlivé perorální dávky 5 mg linagliptinu a opakovaných perorálních dávek 200 mg ritonaviru, silného inhibitoru glykoproteinu P a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptinu přibližně dvojnásobně a C_{max} linagliptinu přibližně trojnásobně. Koncentrace nevázané látky, které jsou obvykle menší než 1% terapeutické dávky linagliptinu, byly zvýšeny 4-5krát po současném podávání s ritanovirem. Simulace rovnovážných plazmatických koncentrací linagliptinu s ritanovirem a bez něj naznačily, že zvýšená expozice nebude spojena se zvýšenou akumulací. Tyto změny ve farmakokinetice linagliptinu nebyly považovány za klinicky významné. Proto se neočekávají klinicky významné interakce s jinými inhibitory glykoproteinu P/CYP3A4.

Rifampicin:

Opakované podávání 5 mg linagliptinu s rifampicinem, silným induktorem glykoproteinu P a CYP3A4, vedlo k 39,6% poklesu AUC respektive 43,8% poklesu C_{max} linagliptinu v rovnovážném stavu, a k přibližně o 30% snížené inhibici DPP-4 v době minimálních (trough) koncentrací. Plného účinku linagliptinu v kombinaci se silnými induktory P-gp by tedy nemuselo být dosaženo, zvláště pokud jsou podávány dlouhodobě. Nebylo zkoumáno současné podávání s jinými silnými induktory glykoproteinu P a CYP3A4, jako je karbamazepin, fenobarbital a fenytoin.

Účinky linagliptinu na jiné léčivé přípravky

Jak je uvedeno níže, v klinických studiích neměl linagliptin klinicky významný účinek na farmakokinetiku metforminu, glyburidu, simvastatinu, warfarinu, digoxinu nebo perorálních antikoncepčních přípravků, což poskytuje *in vivo* důkaz o nízké tendenci k vyvolání lékových interakcí se substráty CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glykoproteinu P a přenašeče organických kationtů.

Metformin:

Opakované podávání linagliptinu v dávce 10 mg denně společně s 850 mg metformin-hydrochloridu, který je substrátem přenašeče organických kationtů, nemělo žádný významný účinek na farmakokinetiku metforminu u zdravých dobrovolníků. Proto není linagliptin inhibitorem transportu zprostředkovaného transportérem organických kationtů.

Deriváty sulfonylurey:

Opakované podávání linagliptinu v perorální dávce 5 mg společně s jednotlivou perorální dávkou 1,75 mg glibenklamidu (glyburidu) vedlo ke klinicky nevýznamnému 14% snížení AUC i C_{max} glibenklamidu. Protože glibenklamid je metabolizován primárně CYP2C9, tyto údaje také podporují závěr, že linagliptin není inhibitorem CYP2C9. Klinicky významné interakce se neočekávají s jinými deriváty sulfonylurey (například glipizidem, tolbutamidem a glimepiridem), které jsou podobně jako glibenklamid primárně eliminovány prostřednictvím CYP2C9.

Digoxin:

Opakované podávání linagliptinu 5 mg spolu s opakovanými dávkami 0,25 mg digoxinu nemělo žádný účinek na farmakokinetiku digoxinu u zdravých dobrovolníků. Linagliptin tedy *in vivo* není inhibítozem transportu zprostředkovaného glykoproteinem P.

Warfarin:

Opakované denní dávky linagliptinu 5 mg nezměnily farmakokinetiku S(-) nebo R(+) warfarinu, který je substrátem CYP2C9, a to po podání warfarinu v jednorázové dávce.

Simvastatin:

Opakované denní dávky linagliptinu měly u zdravých dobrovolníků minimální účinek na farmakokinetiku rovnovážného stavu simvastatinu, jenž je citlivým substrátem CYP3A4. Po podávání supratherapeutické dávky 10 mg linagliptinu současně se 40 mg simvastatinu denně po dobu 6 dní se plazmatická AUC simvastatinu zvýšila o 34% a plazmatická C_{max} o 10%.

Perorální antikoncepční prostředky:

Současné podávání s 5 mg linagliptinu nezměnilo farmakokinetiku rovnovážného stavu levonorgestrelu nebo ethinylestradiolu.

Metformin

Kombinace vyžadující bezpečnostní opatření při podávání

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají vnitřní hyperglykemickou aktivitu. Pacient musí být informován o nutnosti provádět častější kontroly hladiny glukózy v krvi, a to zejména na začátku léčby takovými léčivými přípravky. Pokud je to nutné, je třeba upravit dávku léků působících proti hyperglykemii během léčby takovými léčivými přípravky a po jejich vysazení.

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Transportéry organických kationtů (OCT)

Metformin je substrát transportérů OCT1 i OCT2. Současné podávání metforminu s

- inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snižovat účinnost metforminu,
- induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvyšovat gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu,
- inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snižovat renální eliminaci metforminu, což může vést ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě,
- inhibitory OCT1 i OCT2 (jako je krizotinib, olaparib) může změnit účinnost a renální eliminaci metforminu.

Doporučuje se proto opatrnost zvláště u pacientů s poruchou funkce ledvin, když jsou tyto léky podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvyšovat. Je-li třeba, může být zvážena úprava dávky metforminu, protože inhibitory/induktory OCT mohou měnit účinnost metforminu.

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojená se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případech hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jódové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Podávání linagliptinu nebylo u těhotných žen studováno. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Omezené množství údajů naznačuje, že použití metforminu u těhotných žen není spojeno se zvýšeným rizikem vrocných malformací. Studie reprodukční toxicity na zvířatech s metforminem nenaznačují škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Neklinické reprodukční studie nespovědily o aditivním teratogenním účinku, který by bylo možno přičíst společnému podávání linagliptinu a metforminu.

Přípravek Jentadueto se nesmí používat během těhotenství. Pokud pacientka plánuje otěhotnění nebo pokud otěhotní, je nutno léčbu přípravkem Jentadueto přerušit a co nejdříve ji změnit na léčbu inzulinem, aby se snížilo riziko malformací plodu spojené s abnormální hladinou glukózy v krvi.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování metforminu i linagliptinu do mléka u potkanů v laktaci.

U lidí je metformin vylučován do lidského mateřského mléka v malém množství. Není známo, zda je do lidského mateřského mléka vylučován linagliptin. Je třeba učinit rozhodnutí, zda ukončit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Jentadueto, a to po zvážení přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro matku.

Fertilita

Účinek přípravku Jentadueto na fertilitu člověka nebyl studován. U samic a samců potkana nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky linagliptinu na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Jentadueto nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacienti však musí být upozorněni na riziko hypoglykemie, pokud přípravek Jentadueto užívají v kombinaci s jinými léčivými přípravky ze skupiny antidiabetik, o kterých je známo, že způsobují hypoglykémii (například deriváty sulfonylurey).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost linagliptinu v dávce 2,5 mg dvakrát denně (nebo jeho bioekvivalentu 5 mg jednou denně) v kombinaci s metforminem byla hodnocena u více než 6800 pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu. Ve studiích kontrolovaných placebem bylo léčeno více než 1800 pacientů terapeutickou dávkou buď 2,5 mg linagliptinu dvakrát denně (nebo jejím bioekvivalentem 5 mg linagliptinu jednou denně) v kombinaci s metforminem po dobu $\geq 12/24$ týdnů.

Ve složené analýze sedmi placebem kontrolovaných studií byl celkový výskyt nežádoucích příhod u pacientů léčených placebem a metforminem srovnatelný s výskytem pozorovaným u linagliptinu v dávce 2,5 mg a metforminu (54,3 a 49,0 %). Přerušeni léčby z důvodu nežádoucích příhod bylo srovnatelné mezi pacienty, kteří dostávali placebo a metformin, a pacienty léčenými linagliptinem a metforminem (3,8 % a 2,9 %).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem linagliptinu s metforminem byl průjem (1,6 %) se srovnatelnou frekvencí jako u metforminu s placebem (2,4 %).

Může dojít k hypoglykémii, když se přípravek Jentadueto podává společně se sulfonylureou (≥ 1 případ na 10 pacientů).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky hlášené ve všech klinických studiích u kombinace linagliptin a metformin nebo při použití jednotlivých složek (linagliptin nebo metformin) v klinických studiích či v období po uvedení léčivého přípravku na trh jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů. Nežádoucí účinky hlášené dříve u jedné z léčivých látek mohou být možnými nežádoucími účinky i u přípravku Jentadueto, i když nebyly v klinických studiích s tímto léčivým přípravkem pozorovány.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a absolutní četnosti výskytu. Četnosti jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky hlášené u pacientů, kteří dostávali linagliptin a metformin v monoterapii (jako jednotlivé složky nebo v kombinaci), nebo jako přídatnou léčbu k jiné antidiabetické léčbě v klinickém hodnocení a ze zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Třída orgánového systému Nežádoucí účinek	Četnost nežádoucího účinku
Infekce a infestace	
Nasofaryngitida	méně časté
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita (např. bronchiální hyperreaktivita)	méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	
Hypoglykemie ¹	velmi časté
Laktátová acidóza [§]	velmi vzácné
Snížení hladiny/deficit vitamínu B12 ^{§, †}	časté
Poruchy nervového systému	
Poruchy chuti [§]	časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Kašel	méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Snížená chuť k jídlu	méně časté
Průjem	časté
Nauzea	časté
Pankreatitida	vzácné [#]
Zvracení	méně časté
Zácpa ²	méně časté
Bolest břicha [§]	velmi časté
Poruchy jater a žlučových cest	
Poruchy funkce jater ²	méně časté
Hepatitida [§]	velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Angioedém	vzácné
Kopřivka	vzácné
Erytém [§]	velmi vzácné
Vyrážka	méně časté
Pruritus	méně časté
Bulózní pemfigoid	vzácné [#]
Vyšetření	
Zvýšení amylázy	méně časté
Zvýšení lipázy [*]	časté

* Na základě zvýšení lipázy na >3násobek ULN pozorovaného v klinických hodnoceních.

Na základě studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA), viz také níže

§ Zjištěné nežádoucí účinky při monoterapii metforminem. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravku pro metformin

† Viz bod 4.4

¹ Nežádoucí účinky pozorované u kombinace přípravku Jentadueto s deriváty sulfonylurey

² Nežádoucí účinky pozorované u kombinace přípravku Jentadueto s inzulinem

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie

V jedné studii byl linagliptin podáván jako přídatná léčba k metforminu se sulfonylureou. Když byl linagliptin a metformin podáván v kombinaci se sulfonylureou, byla hypoglykemie nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou (linagliptin plus metformin plus sulfonylurea 23,9 % oproti 16,0 % u placeba plus metformin plus sulfonylurea).

Když byl linagliptin a metformin podáván v kombinaci s inzulinem, byla hypoglykemie nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou, ale vyskytovala se v míře srovnatelné s kombinací placeba a metforminu s inzulinem (linagliptin plus metformin plus inzulín 29,5 % oproti 30,9 % u skupiny s placebem plus metforminem plus inzulinem); frekvence vážných epizod (vyžadujících pomoc) byla přítom nízká (1,5 % respektive 0,9 %).

Další nežádoucí účinky

Gastrointestinální příznaky, jako je nauzea, zvracení, průjem a nechutenství a bolest břicha, se vyskytují nejčastěji při zahájení léčby přípravkem Jentadueto nebo metformin-hydrochloridem, a ve většině případů ustupují spontánně. Preventivně se doporučuje užívat Jentadueto během jídla nebo po něm. Gastrointestinální snášenlivost může též zlepšit pomalé zvyšování dávky metformin-hydrochloridu.

Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

Ve studii CARMELINA byla hodnocena kardiovaskulární a renální bezpečnost linagliptinu v porovnání s placebem u pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným stávajícím makrovaskulárním nebo renálním onemocněním (viz bod 5.1). Do studie bylo zařazeno 3494 pacientů léčených linagliptinem (5 mg) a 3485 pacientů užívajících placebo. Oba typy léčby byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA_{1c} a na KV rizikové faktory. Celková incidence nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků byla u pacientů užívajících linagliptin podobná jako u pacientů užívajících placebo. Bezpečnostní údaje z této studie byly ve shodě s dříve známým bezpečnostním profilem linagliptinu.

U léčené populace byly závažné hypoglykemické příhody (vyžadující pomoc) hlášeny u 3,0 % pacientů užívajících linagliptin a u 3,1 % pacientů užívajících placebo. U pacientů, kteří při vstupu do studie užívali sulfonylureu, byla incidence závažné hypoglykemie 2,0 % u pacientů léčených linagliptinem a 1,7 % u pacientů užívajících placebo. U pacientů léčených při vstupu do studie inzulinem byla incidence závažné hypoglykemie 4,4 % u pacientů léčených linagliptinem a 4,9 % u pacientů užívajících placebo.

V celém observačním období byla pozitivně posouzená akutní pankreatitida hlášena u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem a u 0,1 % pacientů užívajících placebo.

Bulózní pemfigoid byl ve studii CARMELINA hlášen u 0,2 % pacientů léčených linagliptinem a nebyl hlášen u žádného pacienta užívajícího placebo.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Linagliptin

Během kontrolovaných klinických studií u zdravých dobrovolníků nebyly jednotlivé dávky až do 600 mg linagliptinu (odpovídá 120násobku doporučené dávky) spojeny se zvýšením nežádoucích účinků závislých na dávce. U lidí neexistuje žádná zkušenost s dávkami nad 600 mg.

Metformin

Hypoglykemie nebyla pozorována při dávkách metformin-hydrochloridu až do výše 85 g, ačkoliv se za těchto okolností objevovala laktátová acidóza. Značné předávkování metformin-hydrochloridem nebo současná přítomnost rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza je naléhavý stav, který je nutno léčit za hospitalizace v nemocnici. Nejúčinnějším způsobem odstranění laktátu a metformin-hydrochloridu je hemodialýza.

Vedení léčby

V případě předávkování je vhodné provést obvyklá podpurná opatření, například odstranit nevstřebaný přípravek z gastrointestinálního traktu, a pokud je to nutné, zahájit klinické monitorování a klinická opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky používané u diabetu, kombinace perorálních léků snižujících hladinu glukózy v krvi, ATC kód: A10BD11.

Jentadueto kombinuje dva léčivé přípravky působící proti hyperglykemii, které mají doplňující se mechanismus účinku při zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem II. typu: linagliptin, inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), a metformin-hydrochlorid, zástupce třídy biguanidů.

Linagliptin

Mechanismus účinku

Linagliptin je inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptidyl-peptidáza 4), enzymu, který je zapojen do inaktivace inkretinových hormonů GLP-1 (glukagon-like peptid-1) a GIP (glukózo-dependenční inzulinotropní peptid). Tyto hormony jsou enzymem DPP-4 rychle degradovány. Oba inkretiny jsou zapojeny do fyziologické regulace homeostázy glukózy. Inkretiny se v průběhu dne vylučují na nízké bazální úrovni a jejich hladiny se zvyšují okamžitě po příjmu jídla. GLP-1 a GIP zvyšují biosyntézu inzulínu a jeho sekreci z beta buněk pankreatu za přítomnosti normální či zvýšené hladiny glukózy v krvi. Vedle toho GLP-1 také snižuje sekreci glukagonu z pankreatických alfa buněk, což má za následek pokles výdeje glukózy z jater. Linagliptin se velmi efektivně a reverzibilně váže na DPP-4 a tím vede k setrvalému zvýšení a prodloužení hladin aktivních inkretinů. Linagliptin v závislosti na glukóze zvyšuje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu, čímž vede k celkovému zlepšení glukózové homeostázy. Linagliptin se váže na DPP-4 selektivně a *in vitro* vykazuje > 10 000násobnou selektivitu oproti aktivitě na DPP-8 nebo DPP-9.

Metformin

Mechanismus účinku

Metformin-hydrochlorid je biguanid působící proti hyperglykemii, snižuje jak bazální tak i postprandiální plazmatickou hladinu glukózy. Nezvyšuje sekreci inzulínu, a proto nevyvolává hypoglykemii.

Metformin-hydrochlorid může působit třemi mechanismy:

- (1) v játrech snížením produkce glukózy inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- (2) ve svalech zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením periferního vychytávání a využití glukózy,
- (3) ve střevě opožděným vstřebáváním glukózy.

Metformin-hydrochlorid stimuluje intracelulární syntézu glykogenu účinkem na glykogensyntázu. Metformin-hydrochlorid zvyšuje transportní kapacitu všech dosud známých typů membránových transportérů glukózy.

Nezávisle na svém působení na glykemii má metformin-hydrochlorid u člověka příznivé účinky na metabolismus lipidů. To bylo prokázáno při terapeutických dávkách v kontrolovaných klinických studiích se střední nebo dlouhou dobou trvání. Metformin-hydrochlorid snižuje celkový cholesterol, LDL cholesterol a hladiny triglyceridů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Linagliptin jako přídavná terapie k léčbě metforminem

U pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemií při monoterapii metforminem byla hodnocena účinnost a bezpečnost linagliptinu v kombinaci s metforminem ve dvojitě zaslepené studii kontrolované placebem, a to v trvání 24 týdnů. Linagliptin přidaný k metforminu vedl k významnému zlepšení HbA_{1c} (změna -0,64 % ve srovnání s placebem), z průměrného výchozího stavu HbA_{1c} 8 %. Linagliptin také vedl k významnému zlepšení plazmatické hladiny glukózy nalačno (FPG = fasting plasma glucose) o -21,1 mg/dl a hladiny glukózy za 2 hodiny postprandiálně (PPG = postprandial glucose) -67,1 mg/dl ve srovnání s placebem, podobně jako větší část pacientů dosáhla cílového HbA_{1c} < 7,0 % (28,3% s linagliptinem oproti 11,4% s placebem). Výskyt hypoglykemie pozorovaný u pacientů léčených linagliptinem byl podobný jako u placeba. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

Ve 24 týdnů trvající faktoriální studii počáteční léčby s kontrolou placebem vedl linagliptin 2,5 mg dvakrát denně v kombinaci s metforminem (500 mg nebo 1000 mg dvakrát denně) k významnému zlepšení parametrů glykemie ve srovnání s jednotlivými léčivými látkami v monoterapii, což je shrnuto v tabulce 3 (průměrný výchozí stav HbA_{1c} 8,65 %).

Tabulka 3: Parametry glykemie při finální návštěvě (studie 24 týdnů) pro linagliptin a metformin samostatně i v kombinaci u pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu, kteří byli nedostatečně kompenzováni dietou a tělesnou aktivitou

	Placebo	Linagliptin 5 mg jednou denně ¹	Metformin HCl 500 mg dvakrát denně	Linagliptin 2,5 mg dvakrát denně ¹ + Metformin HCl 500 mg dvakrát denně	Metformin HCl 1000 mg dvakrát denně	Linagliptin 2,5 mg dvakrát denně ¹ + Metformin HCl 1000 mg dvakrát denně
HbA_{1c} (%)						
Počet pacientů	n = 65	n = 135	n = 141	n = 137	n = 138	n = 140
Výchozí stav (průměr)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Změna z výchozího stavu (adjustovaný průměr)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Rozdíl proti placebu (adjustovaný průměr) (95% CI)	--	-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)
Pacienti, (n, %) kteří dosáhli HbA _{1c} <7%	7 (10,8)	14 (10,4)	27 (19,1)	42 (30,7)	43 (31,2)	76 (54,3)
Pacienti (%) užívající záchrannou léčbu	29,2	11,1	13,5	7,3	8,0	4,3
FPG (mg/dl)						
Počet pacientů	n = 61	n = 134	n = 136	n = 135	n = 132	n = 136
Výchozí stav (průměr)	203	195	191	199	191	196
Změna z výchozího stavu (adjustovaný průměr)	10	-9	-16	-33	-32	-49
Rozdíl proti placebu (adjustovaný průměr) (95% CI)	--	-19 (-31; -6)	-26 (-38; -14)	-43 (-56; -31)	-42 (-55; -30)	-60 (-72; -47)

¹ Celková denní dávka linagliptinu se rovná 5 mg

Průměrná snížení HbA_{1c} z výchozího stavu byla obecně výraznější u pacientů s vyššími výchozími hodnotami HbA_{1c}. Účinky na plazmatické lipidy byly obecně neutrální. Pokles tělesné hmotnosti při kombinaci linagliptin a metformin byl podobný poklesu pozorovanému po metforminu samotném

nebo po placebo; nenastala žádná změna hmotnosti z výchozího stavu u pacientů na samotném linagliptinu. Výskyt hypoglykemie byl podobný napříč léčebnými skupinami (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % a linagliptin 2,5 mg a metformin dvakrát denně 1,4 %).

Účinnost a bezpečnost linagliptinu 2,5 mg dvakrát denně *versus* 5 mg jednou denně v kombinaci s metforminem u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při monoterapii metforminem v monoterapii byla hodnocena v dvojité zaslepené studii kontrolované placebem s trváním v délce 12 týdnů. Linagliptin 5 mg jednou denně a 2,5 mg dvakrát denně vedl ke srovnatelně (CI: -0,07; 0,19) významnému snížení HbA_{1c} -0,80 % (od výchozího stavu 7,98 %) a -0,74 % (od výchozího stavu 7,96 %) ve srovnání s placebem. Pozorovaný výskyt hypoglykemie u pacientů léčených linagliptinem byl podobný, jako u placeba. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

Linagliptin jako přídavná terapie k léčbě kombinací metforminu a sulfonylurey

Placebem kontrolovaná studie trvající 24 týdnů byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti linagliptinu 5 mg oproti placebo u pacientů nedostatečně léčených kombinací metforminu a sulfonylurey. Linagliptin vedl k významnému zlepšení HbA_{1c} (změna o -0,62 % ve srovnání s placebem), z průměrné výchozí hodnoty HbA_{1c} 8,14 %. Linagliptin také vykázal významné zlepšení, pokud jde o pacienty dosahující cílového HbA_{1c} < 7,0 % (31,2 % u linagliptinu oproti 9,2 % u placeba) a také u plazmatické glykemie nalačno (FPG) se snížením -12,7 mg/dl ve srovnání s placebem. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

Linagliptin jako přídavná léčba ke kombinované terapii metforminem a empagliflozinem

U pacientů nedostatečně kontrolovaných metforminem a empagliflozinem (10 mg (n = 247) nebo 25 mg (n = 217)) vedla 24týdenní léčba přídavnou terapií 5 mg linagliptinu k upraveným průměrným snížením HbA_{1c} oproti výchozímu stavu o -0,53 % (významný rozdíl oproti přídavnému placebo -0,32 % (95% CI -0,52; -0,13), respektive -0,58 % (významný rozdíl vůči přídavnému placebo -0,47 % (95% CI -0,66; -0,28). V porovnání s placebem dosáhl statisticky významně větší podíl pacientů s výchozí HbA_{1c} ≥ 7,0 % a léčených linagliptinem 5 mg cílového HbA_{1c} < 7 %.

Linagliptin v kombinaci s metforminem a inzulinem

Placebem kontrolovaná studie trvající 24 týdnů byla provedena ke zhodnocení účinnosti a bezpečnosti linagliptinu (5 mg jednou denně) přidaného k inzulinu spolu s metforminem, nebo bez metforminu. V této studii 83% pacientů užívalo metformin v kombinaci s inzulinem. Linagliptin v kombinaci s metforminem plus inzulinem vedl k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} v této podskupině s -0,68% (CI: -0,78; -0,57) upravenou průměrnou změnou od výchozího stavu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 8,28%) ve srovnání s placebem v kombinaci s metforminem plus inzulinem. Ani v jedné z obou skupin nenastala žádná významná změna tělesné hmotnosti od výchozího stavu.

24měsíční data o linagliptinu jako přídavné léčbě k metforminu ve srovnání s glimepiridem

Ve studii srovnávající účinnost a bezpečnost přidání linagliptinu 5 mg nebo glimepiridu (průměrná dávka 3 mg) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při monoterapii metforminem, byla průměrná snížení HbA_{1c} u linagliptinu -0,16% (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 7,69%) a -0,36% u glimepiridu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 7,69%), přičemž průměrný léčebný rozdíl byl 0,20% (97,5% interval spolehlivosti: 0,09; 0,299). Výskyt hypoglykemie ve skupině linagliptinu (7,5%) byl významně nižší než ve skupině glimepiridu (36,1%). U pacientů léčených linagliptinem došlo k významnému průměrnému snížení tělesné hmotnosti od výchozích hodnot ve srovnání s významným nárůstem tělesné hmotnosti u pacientů léčených glimepiridem (-1,39 oproti +1,29 kg).

Linagliptin jako přídavná léčba u starších lidí (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu

Účinnost a bezpečnost linagliptinu u starších lidí (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu byla hodnocena v dvojité zaslepené studii s trváním 24 týdnů. Pacienti užívali metformin a/nebo měli již existující léčbu sulfonylureou a/nebo inzulinem. Dávkování již existující antidiabetické léčby bylo udržováno stabilní během prvních 12 týdnů, poté byly povoleny úpravy této léčby. Linagliptin vedl k významnému zlepšení HbA_{1c} (-0,64% změna ve srovnání s placebem po 24 týdnech), z průměrného výchozího stavu HbA_{1c} 7,8%. Ve srovnání s placebem linagliptin také vykázal významné zlepšení hodnot plazmatické glykemie nalačno. Tělesná hmotnost se mezi skupinami významně nelišila.

V souhrnné analýze pacientů ve vyšším věku (≥ 70 let) s diabetem II. typu ($n=183$), kteří užívali metformin a bazální inzulin jako již existující léčbu, linagliptin v kombinaci s metforminem a inzulinem vedl, ve srovnání s placebem v kombinaci s metforminem a inzulinem, k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} s $-0,81\%$ (CI: $-1,01$; $-0,61$) upravenou průměrnou změnou od výchozího stavu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} $8,13\%$).

Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

CARMELINA byla randomizovaná studie u 6979 pacientů s diabetem II. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným makrovaskulárním nebo renálním onemocněním v anamnéze u pacientů léčených linagliptinem 5 mg (3494) nebo užívajících placebo (3485), které byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA_{1c} , na KV rizikové faktory a na renální onemocnění. Hodnocená populace zahrnovala 1211 (17,4 %) pacientů ve věku ≥ 75 let a 4348 (62,3 %) pacientů s poruchou ledvin. Přibližně 19 % populace mělo $eGFR \geq 45$ až <60 ml/min/1,73 m², 28 % populace mělo $eGFR \geq 30$ až <45 ml/min/1,73 m² a 15 % mělo $eGFR <30$ ml/min/1,73 m². Průměrná hodnota HbA_{1c} při vstupu do studie byla 8,0 %.

Studie byla navržena k průkazu non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrtí nebo nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE). Renální složený cílový parametr byl definován jako úmrtí z renálních příčin nebo dlouhotrvající konečné stadium onemocnění ledvin nebo dlouhotrvající snížení $eGFR$ o 40 % nebo více.

Po dobu sledování s mediánem 2,2 let nezvyšoval linagliptin po přidání ke standardní léčbě riziko závažných kardiovaskulárních příhod či renálních příhod. Nebylo zvýšené riziko hospitalizace pro srdeční selhání, což byl další posuzovaný cílový parametr porovnávaný se standardní léčbou bez linagliptinu u pacientů s diabetem II. typu (tabulka 4).

Tabulka 4: Kardiovaskulární a renální výsledky podle léčebných skupin ve studii CARMELINA

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	
Počet pacientů	3494		3485		
Primární KV složený cílový parametr (úmrť z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundární renální složený cílový parametr (úmrť z renálních příčin, ESRD, dlouhotrvající pokles eGFR o 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Celková mortalita	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Úmrť z KV příčin	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizace pro srdeční selhání	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY=pacient-roky

** Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3

V analýzách progresu albuminurie (změna z normoalbuminurie na mikro- nebo makroalbuminurii nebo z mikroalbuminurie na makroalbuminurii) byl odhadovaný poměr rizik u linagliptinu v porovnání s placebem 0,86 (95% CI 0,78; 0,95).

Studie kardiovaskulární bezpečnosti linagliptinu (CAROLINA)

CAROLINA byla randomizovaná studie u 6033 pacientů s diabetem II. typu s časným nástupem a se zvýšeným KV rizikem nebo zjištěnými komplikacemi léčených linagliptinem 5 mg (3023) nebo glimepiridem 1-4 mg (3010) přidaným k běžné léčbě (včetně základní léčby metforminem u 83 % pacientů) cílené na místní standardy HbA_{1c} a na KV rizikové faktory. Průměrný věk byl u hodnocené populace 64 let, přičemž bylo zahrnuto 2030 (34 %) pacientů ve věku ≥ 70 let. Hodnocená populace zahrnovala 2089 (35 %) pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a 1130 (19 %) pacientů s poruchou funkce ledvin a s eGFR < 60 ml/min/1,73m² ve výchozím stavu. Průměrný HbA_{1c} byl ve výchozím stavu 7,15 %.

Studie byla navržena k průkazu non-inferiority primárního kardiovaskulárního cílového parametru, složeného z času do prvního výskytu kardiovaskulárního úmrť nebo nefatálního infarktu myokardu (IM) nebo nefatální cévní mozkové příhody (3P-MACE).

Po dobu sledování s mediánem 6,25 let nezvyšoval linagliptin po přidání k běžné léčbě v porovnání s glimepiridem riziko závažných kardiovaskulárních příhod (viz tabulka 5). Výsledky byly konzistentní u pacientů léčených s použitím i bez použití metforminu.

Tabulka 5 Závažné kardiovaskulární příhody (MACE) a mortalita podle léčebných skupin ve studii CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	
Počet pacientů	3023		3010		
Primární KV složený cílový parametr (úmrť z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Celková mortalita	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Úmrť z KV příčin	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizace pro srdeční selhání	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY=pacient-roky

** Test non-inferiority k průkazu, že horní hranice 95% CI pro poměr rizik je menší než 1,3

Po celou dobu léčby (medián trvání léčby byl 5,9 roku) byl podíl pacientů se středně závažnou nebo závažnou hypoglykemií 6,5 % u linagliptinu oproti 30,9 % u glimepiridu, závažná hypoglykemie se vyskytla u 0,3 % pacientů léčených linagliptinem oproti 2,2 % pacientů léčených glimepiridem.

Metformin

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) stanovila dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladiny glukózy v krvi u diabetu II. typu. Analýza výsledků pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety ukázala:

- významný pokles absolutního rizika jakékoliv komplikace související s diabetem ve skupině metforminu (29,8 příhody/1000 pacient-roků) proti dietě samotné (43,3 příhody/1000 pacient-roků), $p = 0,0023$, a proti kombinovaným skupinám sulfonylurey a inzulínu v monoterapii (40,1 příhody/1000 pacient-roků), $p = 0,0034$,
- významný pokles absolutního rizika jakékoliv mortality související s diabetem: metformin 7,5 příhody/1000 pacient-roků, dieta samotná 12,7 příhody/1000 pacient-roků, $p = 0,017$;
- významný pokles absolutního rizika celkové mortality: metformin 13,5 příhody/1000 pacient-roků proti dietě samotné 20,6 příhody/1000 pacient-roků, ($p = 0,011$), a proti kombinovaným skupinám sulfonylurey a inzulínu v monoterapii 18,9 příhody/1000 pacient-roků ($p = 0,021$),
- významný pokles absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 příhod/1000 pacient-roků, dieta samotná 18 příhod/1000 pacient-roků, ($p = 0,01$).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Jentadueto u všech podskupin pediatrické populace s diabetem II. typu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Studie bioekvivalence u zdravých dobrovolníků ukázaly, že přípravek Jentadueto v tabletách fixní kombinace (linagliptin/metformin-hydrochlorid) je bioekvivalentní současnému podávání linagliptinu a metformin-hydrochloridu v tabletách samostatně.

Podávání přípravku Jentadueto 2,5/1000 mg s jídlem nemělo za následek žádnou změnu v celkové expozici linagliptinu. U metforminu nenastala žádná změna AUC, nicméně průměrné vrcholové

koncentrace metforminu v séru při podávání s jídlem poklesly o 18 %. Ve stavu sytosti bylo pozorováno zpoždění času dosažení vrcholových koncentrací metforminu v séru o 2 hodiny. Není pravděpodobné, že by tyto změny byly klinicky významné.

Následující informace odráží farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Jentaduetu.

Linagliptin

Farmakokinetika linagliptinu byla rozsáhle prozkoumána u zdravých dobrovolníků a u pacientů s diabetem II. typu. Po perorálním podání dávky 5 mg zdravým dobrovolníkům nebo pacientům se linagliptin rychle vstřebal, vrcholová plazmatická koncentrace (medián T_{max}) se objevila za 1,5 hodiny po podání dávky.

Koncentrace linagliptinu v plazmě klesá trifázicky s dlouhým terminálním poločasem (terminální poločas linagliptinu delší než 100 hodin), což je dáno zejména saturabilní těsnou vazbou linagliptinu na DPP-4 a nepřispívá k akumulaci léčivé látky. Jak bylo zjištěno při perorálním podávání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu, efektivní poločas pro akumulaci linagliptinu je přibližně 12 hodin. Při podávání 5 mg linagliptinu jednou denně je plazmatických koncentrací rovnovážného stavu dosaženo třetí dávkou. Plazmatická AUC linagliptinu se zvýšila přibližně o 33 % po 5 mg dávkách v rovnovážném stavu ve srovnání s první dávkou. Intraindividuální respektive interindividuální koeficienty variace AUC linagliptinu byly malé (12,6 % respektive 28,5 %). Vzhledem k vazbě linagliptinu na DPP-4, která je závislá na koncentraci, není farmakokinetika linagliptinu na základě celkové expozice lineární. Ve skutečnosti se celková plazmatická AUC linagliptinu zvýšila méně než úměrně dávce, zatímco nevázaná AUC se zvýšila zhruba úměrně dávce. Farmakokinetika linagliptinu se obecně podobala u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem II. typu.

Absorpce

Absolutní biologická dostupnost linagliptinu je přibližně 30 %. Současný příjem potravy s vysokým obsahem tuku vedl k prodloužení času do dosažení C_{max} o 2 hodiny a ke snížení C_{max} o 15 %, ale nebyl pozorován žádný vliv na $AUC_{0-72hod}$. Není očekáván žádný klinicky významný efekt změn C_{max} a T_{max} ; z tohoto důvodu je možné linagliptin užívat spolu s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Následkem vazby v tkáních je průměrný zdánlivý distribuční objem v rovnovážném stavu po jednotlivé nitrožilní dávce 5 mg linagliptinu zdravým jedincům přibližně 1110 litrů, což svědčí o tom, že je linagliptin ve značné míře distribuován do tkání. Vazba linagliptinu na plazmatické bílkoviny je závislá na koncentraci, klesá z asi 99 % při 1 nmol/l k 75-89% při ≥ 30 nmol/l, což odráží saturaci vazby k DPP-4 se stoupající koncentrací linagliptinu. Ve vysokých koncentracích, kdy je DPP-4 plně saturována, se 70-80 % linagliptinu vázalo na jiné plazmatické bílkoviny než DPP-4, z čehož plyne, že 20-30 % bylo v plazmě nevázáno.

Biotransformace

Po perorální dávce 10 mg [^{14}C]linagliptinu bylo přibližně 5% radioaktivity vyloučeno do moči. Metabolismus hraje ve vylučování linagliptinu podřadnou roli. Byl detekován jeden hlavní metabolit s relativní expozicí 13,3% linagliptinu v rovnovážném stavu, a bylo zjištěno, že je farmakologicky neúčinný a tak nepřispívá k plazmatické inhibiční aktivitě linagliptinu vůči DPP-4.

Eliminace

Po perorální dávce 10 mg [^{14}C] linagliptinu zdravým jedincům bylo přibližně 85 % podané radioaktivity vyloučeno stolicí (80 %) nebo močí (5 %) během 4 dnů dávkování. Renální clearance v rovnovážném stavu byla přibližně 70 ml/min.

Porucha funkce ledvin

Expozice vůči linagliptinu u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin byla za podmínek rovnovážného stavu srovnatelná se zdravými jedinci. Při mírném zhoršení funkce ledvin bylo pozorováno mírné zvýšení expozice asi 1,7krát ve srovnání s kontrolou. Expozice u pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu se závažným stupněm renální insuficience byla zvýšena asi

1,4krát ve srovnání s pacienty s diagnózou diabetes mellitus II. typu s normální funkcí ledvin. Predikce AUC linagliptinu za rovnovážného stavu u pacientů v terminální fázi renálního selhání svědčily o expozici srovnatelné s expozicí u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Vedle toho se neočekává, že je linagliptin odstraňován ve významném stupni hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Není doporučena žádná úprava dávky linagliptinu u pacientů s poruchou funkce ledvin; proto lze pokračovat v podávání linagliptinu ve formě jednosložkové tablety ve stejné celkové denní dávce 5 mg, pokud je podávání přípravku Jentadueto přerušeno z důvodu zjištěné poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (podle tříd Child-Pugh) byla průměrná AUC a C_{max} linagliptinu podobná jako u odpovídajících zdravých kontrolních jedinců po podání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu.

Index tělesné hmotnosti (BMI)

Index tělesné hmotnosti BMI neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II. Klinické studie před udělením rozhodnutí o registraci byly provedeny při BMI až 40 kg/m².

Pohlaví

Pohlaví nemělo klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II.

Starší pacienti

Věk neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II. Starší jedinci (65 až 80 let, nejstarší pacient byl ve věku 78 let) měli srovnatelné plazmatické koncentrace linagliptinu ve srovnání s mladšími jedinci. Minimální koncentrace linagliptinu byly měřeny také u pacientů ve vyšším věku (věk ≥ 70 let) s diabetem II. typu ve studii fáze III s trváním 24 týdnů. Koncentrace linagliptinu v této studii byly v rozmezí hodnot pozorovaných dříve u mladších pacientů s diabetem II. typu.

Pediatrická populace

Pediatrická studie fáze 2 hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku linagliptinu v dávce 1 mg a 5 mg u dětí a dospívajících ve věku ≥ 10 až < 18 let s diabetem mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické parametry byly konzistentní s parametry zjištěnými u dospělých subjektů. Byla prokázána superiorita linagliptinu v dávce 5 mg oproti dávce 1 mg s ohledem na minimální inhibici DPP-4 (72 % vs. 32 %, $p = 0,0050$) a numericky vyšší redukce s ohledem na upravenou průměrnou změnu HbA_{1c} (-0,63 % vs. -0,48 %, nevýznamné) od výchozího stavu. V důsledku omezeného souboru dat mají být výsledky interpretovány s opatrností.

Rasa

Rasa neměla žádný zjevný účinek na plazmatické koncentrace linagliptinu na podkladě složené analýzy dostupných farmakokinetických údajů, včetně pacientů bělochů a pacientů hispánského, afrického a asijského původu. Vedle toho byly farmakokinetické charakteristiky linagliptinu podobné v příslušných studiích fáze I u zdravých dobrovolníků Japonců, Číňanů a bělochů, i u pacientů s diagnózou diabetes mellitus II. typu afroamerického původu.

Metformin

Absorpce

Po perorální dávce metforminu je dosaženo T_{max} za 2,5 hodiny. Absolutní biologická dostupnost tablety 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu je u zdravých jedinců přibližně 50-60 %. Nevstřebaný podíl zjištěný ve stolici po perorální dávce činil 20-30 %.

Po perorálním podání je vstřebávání metformin-hydrochloridu saturabilní a neúplné. Předpokládá se, že farmakokinetika vstřebávání metformin-hydrochloridu je nelineární.

Při doporučené dávce metformin-hydrochloridu v doporučeném dávkovém schématu je dosaženo plazmatických koncentrací rovnovážného stavu za 24 až 48 hodin, a jsou obecně nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesahují maximální plazmatické hladiny metformin-hydrochloridu (C_{max}) 5 mikrogramů/ml, a to i při maximálních dávkách.

Příjem potravy snižuje míru absorpce metformin-hydrochloridu a mírně ji pozdržuje. Po podání dávky 850 mg byl pozorován 40% pokles vrcholové plazmatické koncentrace, 25% pokles AUC (plochy pod křivkou) a o 35 minut prodloužený čas do dosažení vrcholové plazmatické koncentrace. Klinický význam těchto poklesů není znám.

Distribuce

Vazba na proteiny plazmy je zanedbatelná. Metformin-hydrochlorid přestupuje do erytrocytů. Vrchol v krvi je nižší než vrchol v plazmě a objevuje se přibližně ve stejné době. Erytrocyty nejspíš představují sekundární distribuční kompartment. Průměrný distribuční objem (Vd) měl rozsah mezi 63-276 litry.

Biotransformace

Metformin-hydrochlorid se vylučuje v nezměněné formě do moči. U lidí nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metformin-hydrochloridu je > 400 ml/minutu, což svědčí o tom, že je metformin-hydrochlorid vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorální dávce je zjevný terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny.

Při poruše funkce ledvin klesá renální clearance úměrně poklesu clearance kreatininu a eliminační poločas se tudíž prodlužuje, což vede ke zvýšení hladin metformin-hydrochloridu v plazmě.

Pediatrická populace

Studie s jednorázovým podáním: po jednotlivé dávce 500 mg metformin-hydrochloridu byl farmakokinetický profil u pediatrických pacientů podobný jako u zdravých dospělých pacientů.

Studie s opakovaným podáváním: údaje jsou omezeny na jednu studii. Po opakovaných dávkách 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní u pediatrických pacientů se vrcholová plazmatická koncentrace (C_{max}) snížila přibližně o 33% a systémová expozice (AUC_{0-t}) přibližně o 40% ve srovnání s dospělými diabetiky, kteří dostávali opakované dávky 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní. Protože je dávkování titrováno individuálně na základě kontrol glykemie, má tento fakt omezený klinický význam.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Linagliptin společně s metforminem

Při společném podávání linagliptinu a metforminu byly provedeny studie obecné toxicity u potkanů s trváním v délce až 13 týdnů. Jediná pozorovaná interakce mezi linagliptinem a metforminem spočívala ve snížení přírůstku tělesné hmotnosti. Žádná jiná přídatná toxicita způsobená kombinací linagliptinu a metforminu nebyla pozorována při úrovních expozice AUC ve výši až do 2 a 23násobku expozice u lidí.

Studie embryofetálního vývoje u březích potkanů nesevěčila pro teratogenní účinek, který by se dal přičíst společnému podávání linagliptinu a metforminu při úrovních expozice s AUC až do 4 a 30násobku expozice u lidí.

Linagliptin

Játra, ledviny a gastrointestinální trakt jsou hlavními cílovými orgány toxicity u myši a potkanů při opakovaném podávání dávek linagliptinu 300násobně vyšších než je expozice u lidí.

U potkanů byly pozorovány účinky na reprodukční orgány, štítnou žlázu a lymfoidní orgány při více než 1500násobku expozice u lidí. Při středních dávkách byly pozorovány u psů silné pseudoalergické reakce druhotně způsobující změny kardiovaskulární a byly považovány za specifické pro psy. Játra,

ledviny, žaludek, reprodukční orgány, brzlík, slezina a lymfatické uzliny byly cílovými orgány toxicity u opic druhu cynomolgus při více než 450násobku expozice u lidí. Při více než 100násobku expozice u lidí byla hlavním nálezem u těchto opic iritace žaludku.

Linagliptin a jeho hlavní metabolit nevykázaly genotoxický potenciál.

Dvouleté perorální studie kancerogenity u potkanů a myší neodhalily žádný důkaz kancerogenity u potkanů a samců myší. Významně vyšší výskyt maligního lymfomu pouze u samic myší při nejvyšší dávce (> 200násobek expozice u lidí) není považován za významný pro člověka (vysvětlení: ne ve vztahu k léčbě, ale díky vysoce variabilní výchozí incidenci). Na základě těchto studií nejsou žádné obavy z kancerogenity u lidí.

Dávka, při které ještě nebylo možno pozorovat nežádoucí účinky (NOAEL) pro plodnost, časný embryonální vývoj a teratogenitu u potkanů byla určena na > 900násobek expozice u lidí. NOAEL pro toxicitu mateřskou, toxicitu embryofetální a toxicitu u potomstva potkanů, byla 49násobkem expozice u lidí. Nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky u králíků při > 1000násobku expozice u lidí. NOAEL ve výši 78násobku expozice u lidí byl odvozen pro embryofetální toxicitu u králíků a pro mateřskou toxicitu byla NOAEL 2,1násobkem expozice u lidí. Proto se považuje za nepravděpodobné, že linagliptin ovlivňuje reprodukci při terapeutických expozicích u lidí.

Metformin

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogeního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Arginin
Kopovidon
Magnesium-stearát
Kukuřičný škrob
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý

Jentaducto 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Potah tablety
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Propylenglykol

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

Potah tablety
Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Červený oxid železitý (E172)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Blistr

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvička

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Velikost balení: 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 a 120 x 1 potahovaných tablet a vícenásobná balení obsahující 120 (2 balení po 60 x 1), 180 (2 balení po 90 x 1), 180 (3 balení po 60 x 1) a 200 (2 balení po 100 x 1) potahovaných tablet v perforovaných jednodávkových blistrech skládajících se z krycí hliníkové fólie a spodní části blistru, která je z PVC/polychlorotrifluorethylen/PVC fólie.
- Lahvička z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) se šroubovacím uzávěrem z plastu a těsnící vrstvou (fólie z hliníkovo-polyesterového laminátu) a vysoušedlem silikagel, který pohlcuje vlhkost. Velikosti balení: 14, 60 a 180 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Jentaducto 2,5 mg/850 mg potahované tablety

EU/1/12/780/001 (10 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/002 (14 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/003 (28 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/004 (30 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/005 (56 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/006 (60 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/007 (84 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/008 (90 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/009 (98 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/010 (100 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/011 (120 x 1 potahovaná tableta)
EU/1/12/780/012 (14 potahovaných tablet, lahvička)

EU/1/12/780/013 (60 potahovaných tablet, lahvička)
EU/1/12/780/014 (180 potahovaných tablet, lahvička)
EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/035 (180 (3 x 60 x 1) potahovaných tablet)

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. července 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 22. března 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA BLISTRY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 x 1 potahovaná tableta
14 x 1 potahovaná tableta
28 x 1 potahovaná tableta
30 x 1 potahovaná tableta
56 x 1 potahovaná tableta
60 x 1 potahovaná tableta
84 x 1 potahovaná tableta
90 x 1 potahovaná tableta
98 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta
120 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jentadueto 2,5 mg/850 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ – VNITŘNÍ OBAL
BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE – 2,5 mg/850 mg POTAHOVANÉ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.
90 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.
100 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/035 (180 (3 x 60 x 1) potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ - BALENO V PRŮHLEDNÉ FÓLII – VČETNĚ „BLUE BOX“ INFORMACE – 2,5 mg/850 mg POTAHOVANÉ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 60 x 1 potahované tablety
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 90 x 1 potahované tablety
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 100 x 1 potahované tablety
Vícenásobné balení obsahující 3 balení po 60 x 1 potahované tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/780/029 (120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/030 (180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/031 (200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/035 (180 (3 x 60 x 1) potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jentaducto 2,5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 x 1 potahovaná tableta
14 x 1 potahovaná tableta
28 x 1 potahovaná tableta
30 x 1 potahovaná tableta
56 x 1 potahovaná tableta
60 x 1 potahovaná tableta
84 x 1 potahovaná tableta
90 x 1 potahovaná tableta
98 x 1 potahovaná tableta
100 x 1 potahovaná tableta
120 x 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VÍCENÁSOBNÉ BALENÍ– VNITŘNÍ OBAL
BEZ „BLUE BOX“ INFORMACE – 2,5 mg/1000 mg POTAHOVANÉ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

60 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.
90 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.
100 x 1 potahovaná tableta. Část z vícenásobného balení, nemůže být prodáváno samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/036 (180 (3 x 60 x 1) potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**VNĚJŠÍ ETIKETA NA VÍCENÁSOBNÉM BALENÍ - BALENO V PRŮHLEDNÉ FÓLII – VČETNĚ „BLUE BOX“ INFORMACE – 2,5 mg/1000 mg POTAHOVANÉ TABLETY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 60 x 1 potahované tablety
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 90 x 1 potahované tablety
Vícenásobné balení obsahující 2 balení po 100 x 1 potahované tablety
Vícenásobné balení obsahující 3 balení po 60 x 1 potahované tablety

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/780/032 (120 (2 x 60 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/033 (180 (2 x 90 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/034 (200 (2 x 100 x 1) potahovaných tablet)
EU/1/12/780/036 (180 (3 x 60 x 1) potahovaných tablet)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA A ETIKETA – HDPE LAHVIČKA (17 A 18 PLATÍ POUZE PRO KRABÍČKU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jentadueto 2,5 mg/850 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/780/012 14 potahovaných tablet
EU/1/12/780/013 60 potahovaných tablet
EU/1/12/780/014 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM A VNITŘNÍM OBALU

KRABÍČKA A ETIKETA – HDPE LAHVIČKA (17 A 18 PLATÍ POUZE PRO KRABÍČKU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Jentadueto 2,5 mg/1000 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

14 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/780/026 14 potahovaných tablet
EU/1/12/780/027 60 potahovaných tablet
EU/1/12/780/028 180 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Jentaducto 2,5 mg/1000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Jentadueto 2,5 mg / 850 mg potahované tablety
Jentadueto 2,5 mg / 1000 mg potahované tablety
linagliptin/metformin-hydrochlorid

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Jentadueto a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jentadueto užívat
3. Jak se přípravek Jentadueto užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Jentadueto uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Jentadueto a k čemu se používá

Váš lék se nazývá Jentadueto. Obsahuje dvě různé léčivé látky, linagliptin a metformin.

- Linagliptin patří do třídy léčivých přípravků nazývaných inhibitory DPP-4 (inhibitory dipeptidylpeptidázy-4).
- Metformin patří do třídy léčivých přípravků nazývaných biguanidy.

Jak přípravek Jentadueto působí

Obě léčivé látky působí navzájem při kontrole hladiny cukru v krvi (při kontrole glykemie) u dospělých pacientů s formou cukrovky, která se nazývá diabetes mellitus II. typu. Spolu s dietou a cvičením pomáhá tento léčivý přípravek zlepšit hladiny a účinky inzulínu po jídle a snižuje množství cukru vytvářené v těle.

Tento léčivý přípravek lze užívat samostatně nebo s některými jinými léčivými přípravky na cukrovku, jako jsou deriváty sulfonylurey, empagliflozin nebo inzulín.

Co je cukrovka II. typu (diabetes mellitus II. typu)?

Diabetes II. typu je stav, při kterém v těle nevzniká dostatečné množství inzulínu, a inzulín, který v těle vzniká, neúčinkuje tak dobře, jak by měl. V těle se také může tvořit příliš mnoho cukru. Pokud k tomu dochází, hromadí se cukr (glukosa) v krvi. To může vést k závažným zdravotním problémům, jako jsou onemocnění srdce, ledvin, vznik slepoty a nutnost amputací.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Jentadueto užívat

Neužívejte přípravek Jentadueto

- jestliže jste alergický(á) na linagliptin nebo metformin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

- pokud máte závažné zhoršení funkce ledvin.
- pokud máte nekontrolovaný diabetes například se závažnou hyperglykemií (vysoká hladina glukózy v krvi), pocitem na zvracení, zvracením, průjmem, rychlým úbytkem tělesné hmotnosti, laktátovou acidózou (viz „Riziko laktátové acidózy“ níže) nebo ketoacidózou. Ketoacidóza je onemocnění, při kterém se látky označované jako „ketolátky“ hromadí v krvi a které může vést k diabetickému prekómatu. Příznaky zahrnují bolest žaludku, rychlé a hluboké dýchání, ospalost nebo neobvyklý ovocný zápach dechu.
- jestliže jste někdy prodělal(a) diabetické prekóma.
- jestliže trpíte těžkou infekcí, například infekcí plic, průdušek nebo ledvin. Závažné infekce mohou vést k problémům s ledvinami, kvůli nimž Vám může hrozit laktátová acidóza (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže jste ztratil(a) velké množství vody z těla (dehydratace), např. z důvodu dlouhodobého nebo těžkého průjmu, nebo pokud jste několikrát za sebou zvracel(a). Dehydratace může vést k poruchám funkce ledvin, kvůli nimž Vám může hrozit laktátová acidóza (viz „Upozornění a opatření“).
- jestliže se léčíte s akutním srdečním selháním nebo jste nedávno prodělali srdeční infarkt nebo měli závažné potíže s krevním oběhem (jako je šok) nebo dechové potíže. To může vést k nedostatečné kyslíkové zásobě ve tkáních, čímž se zvyšuje riziko vzniku laktátové acidózy (viz. „Upozornění a opatření“).
- jestliže máte poruchu funkce jater.
- jestliže nadměrně pijete alkohol buď denně, nebo jen občas (viz bod „Přípravek Jentaduet s alkoholem“).

Neužívejte přípravek Jentaduet, pokud se Vás týká cokoliv z výše uvedeného. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se s lékařem nebo lékárníkem před užíváním tohoto léčivého přípravku.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Jentaduet se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže trpíte cukrovkou (diabetem) I. typu (ve Vašem těle se netvoří žádný inzulin). Přípravek Jentaduet nesmí být používán k léčbě tohoto stavu.
- jestliže užíváte inzulin nebo antidiabetika známá jako „deriváty sulfonylurey“; lékař u Vás možná bude chtít snížit dávku inzulinu nebo sulfonylurey, jestliže některý z nich užíváte společně s přípravkem Jentaduet, aby u Vás nedošlo k vývoji příliš nízké hladiny krevního cukru (hypoglykemie).
- jestliže trpíte nebo jste někdy trpěl(a) onemocněním slinivky břišní.

Pokud máte příznaky akutního zánětu slinivky břišní, jako jsou přetrvávající, závažné bolesti břicha, musíte se poradit s lékařem.

Jestliže zjistíte tvorbu puchýřů na kůži, může se jednat o známku onemocnění označovaného jako bulózní pemfigoid. Lékař Vás možná vyzve, abyste přípravek Jentaduet přestal(a) užívat.

Pokud si nejste jistý(á), zda se Vás týká cokoliv z výše uvedeného, poraďte se s lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před užíváním přípravku Jentaduet.

Diabetické kožní obtíže jsou běžnou komplikací cukrovky. Je doporučeno dodržovat pokyny týkající se péče o kůži a nohy, které dostáváte od svého lékaře nebo zdravotní sestry.

Riziko laktátové acidózy.

Přípravek Jentaduet může vzhledem k obsahu metforminu způsobit velmi vzácný, ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza, zvláště pokud Vaše ledviny nefungují správně. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění nebo požívání alkoholu, dehydrataci (viz další informace níže), onemocněních jater a jakýchkoli stavech, při kterých dochází ke sníženému zásobení kyslíkem v některé části těla (jako při akutním závažném onemocnění srdce).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených stavů, promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Ukončete užívání přípravku Jentadueto na krátkou dobu, pokud máte onemocnění, které může souviset s dehydratací (významná ztráta tělesných tekutin), jako při silném zvracení, průjmu, horečce, vystavení teplu nebo pokud pijete méně než normálně. Promluvte si se svým lékařem, který Vám poskytne další pokyny.

Ukončete užívání přípravku Jentadueto a kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost, pokud se u Vás objeví některé příznaky laktátové acidózy, protože tento stav může vést ke kómatu.

Mezi příznaky laktátové acidózy patří:

- zvracení
- bolest žaludku (bolest břicha)
- svalové křeče
- celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou
- problémy s dýcháním
- snížení tělesné teploty a srdečního tepu

Laktátová acidóza je zdravotní stav, který vyžaduje naléhavé ošetření, a musí být léčena v nemocnici.

Pokud budete podstupovat velkou operaci, musíte ukončit užívání přípravku Jentadueto v období během tohoto zákroku a určitou dobu po něm. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Jentadueto ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Během léčby přípravkem Jentadueto bude Váš lékař provádět kontrolu funkce ledvin minimálně jednou ročně nebo častěji, pokud jste ve vyšším věku a/nebo pokud máte zhoršenou funkci ledvin.

Děti a dospívající

Užívání tohoto léčivého přípravku se nedoporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Jentadueto

Pokud Vám musí být podána injekce do žíly s kontrastní látkou, která obsahuje jód, například při vyšetření pomocí RTG nebo skenu, musíte užívání přípravku Jentadueto ukončit před nebo v době podání injekce. Váš lékař rozhodne, kdy musíte léčbu přípravkem Jentadueto ukončit a kdy ji můžete znovu zahájit.

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Může být nutné častější provádění vyšetření glukózy v krvi a funkce ledvin nebo Váš lékař může upravit dávkování přípravku Jentadueto. Je zvláště důležité uvést následující:

- léky, které zvyšují tvorbu moči (diuretika).
- léky, které se používají k léčbě bolesti a zánětu (nesteroidní protizánětlivé léky a inhibitory COX-2, jako je ibuprofen a celecoxib).
- určité léky k léčbě vysokého krevního tlaku (ACE inhibitory a blokátory receptoru pro angiotenzin II).
- léky, které mohou měnit množství metforminu v krvi, zvláště pokud máte sníženou funkci ledvin (jako je verapamil, rifampicin, cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol, krizotinib, olaparib).
- karbamazepin, fenobarbital nebo fenytoin. Ty mohou být užívány ke kontrole záchvatů křečí nebo dlouhodobé (chronické) bolesti.
- rifampicin. To je antibiotikum podávané k léčbě infekcí, jako je tuberkulóza.
- léčivé přípravky používané při léčbě nemocí, které mají povahu zánětu, jako je astma a zánět kloubů (kortikosteroidy).
- léky rozšiřující průdušky (tzv. bronchodilatační léky, neboli beta-agonisté) k léčbě bronchiálního astmatu (záchvatovitá dušnost způsobená křečí průduškových svalů).
- léky obsahující alkohol.

Přípravek Jentadueto s alkoholem

Během užívání přípravku Jentadueto se vyhněte nadměrné konzumaci alkoholu, protože to může zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod „Upozornění a opatření“).

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Pokud jste těhotná, nesmíte přípravek Jentadueto užívat. Není známo, zda tento přípravek poškozuje nenarozené dítě.

Metformin přechází v malém množství do mateřského mléka. Není známo, zda linagliptin přechází do lidského mateřského mléka. Poraďte se se svým lékařem, pokud při užívání tohoto přípravku chcete kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Jentadueto nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Užívání přípravku Jentadueto v kombinaci s léčivými přípravky, které se nazývají deriváty sulfonylurey nebo s inzulinem, však může způsobovat příliš nízké hladiny krevního cukru (hypoglykémii), která může ovlivňovat Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje nebo pracovat bez bezpečného zajištění.

3. Jak se přípravek Jentadueto užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Jaké množství přípravku užívat

Množství přípravku Jentadueto, které budete užívat, se může lišit v závislosti na Vašem stavu a na dávkách metforminu a/nebo samostatných tablet linagliptinu a metforminu, které v současnosti užíváte. Lékař Vám přesně určí dávku tohoto přípravku, kterou budete užívat.

Jak tento přípravek užívat

- jednu tabletu dvakrát denně perorálně (tj. spolknutím ústy) v dávce předepsané lékařem.
- s jídlem ke snížení možnosti vzniku žaludeční nevolnosti.

Nesmíte překročit maximální doporučenou denní dávku 5 mg linagliptinu a 2000 mg metformin-hydrochloridu.

Pokračujte v užívání přípravku Jentadueto po celou dobu, po kterou Vám jej lékař předepisuje, protože to dlouhodobě pomáhá při kontrole hladiny krevního cukru (glykemie). Lékař Vám může předepsat tento přípravek i společně s jiným perorálním léčivým přípravkem na cukrovku (diabetes) nebo inzulinem. Nezapomeňte užívat všechny léky podle pokynů svého lékaře k dosažení co nejlepších výsledků pro Vaše zdraví.

Během léčby přípravkem Jentadueto musíte pokračovat v dietě a starat se o to, aby byl Váš příjem cukrů (sacharidů) rozložen během dne stejnoměrně. Pokud trpíte nadváhou, pokračujte ve své dietě s omezeným příjmem energie podle instrukcí. Je nepravděpodobné, že by samotný přípravek vyvolal abnormálně nízkou hladinu krevního cukru (hypoglykémii). Pokud se přípravek Jentadueto užívá spolu s tzv. derivátem sulfonylurey nebo s inzulinem, může se objevit nízká hladina krevního cukru (hypoglykemie) a Váš lékař může snížit dávku sulfonylurey nebo inzulínu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Jentaduetu, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet přípravku Jentaduetu, než jste měl(a), může u Vás dojít k laktátové acidóze. Příznaky laktátové acidózy jsou nespecifické, například silný pocit na zvracení nebo silné zvracení, bolest břicha se svalovými křečemi, pocit celkové nevolnosti v kombinaci s velkou únavou a dýchacími potížemi. Dalšími příznaky jsou snížená tělesná teplota a zpomalený srdeční tep. **Pokud k tomu u Vás dojde, je možné, že budete potřebovat okamžitou nemocniční léčbu, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu. Okamžitě přestaňte tento léčivý přípravek užívat a ihned kontaktujte lékaře nebo nejbližší nemocnici (viz bod 2). Vezměte s sebou balení s přípravkem.**

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Jentaduetu

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku přípravku, užijte ji, jakmile si na ni vzpomenete. Pokud však téměř nastal čas pro užití následující dávky, zapomenutou dávku vynechte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Nikdy neužívejte dvě dávky ve stejný okamžik (ráno nebo večer).

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Jentaduetu

Nepřerušujte užívání přípravku Jentaduetu, dokud Vám to nedoporučí Váš lékař. Napomáhá to udržet hladiny Vašeho krevního cukru pod kontrolou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Některé příznaky vyžadující okamžitý zásah lékaře

Musíte přerušit užívání přípravku Jentaduetu a navštívit ihned svého lékaře, pokud se u Vás objeví následující příznaky nízkého krevního cukru (hypoglykemie): třes, pocení, úzkost, rozmazané vidění, brnění rtů, bledost, změny nálady nebo zmatenost. Hypoglykemie (četnost výskytu: velmi častá (může se objevit u více než 1 z 10 lidí)) je zjištěný nežádoucí účinek kombinace přípravku Jentaduetu a sulfonylurey a kombinace přípravku Jentaduetu a inzulínu.

Přípravek Jentaduetu může způsobit velmi vzácný (může postihnout až 1 uživatele z 10 000), ale velmi závažný nežádoucí účinek označovaný jako laktátová acidóza (viz bod „Upozornění a opatření“). Pokud k tomu dojde, musíte **okamžitě ukončit užívání přípravku Jentaduetu a kontaktovat lékaře nebo nejbližší nemocniční pohotovost**, protože laktátová acidóza může vést ke kómatu.

U některých pacientů došlo k zánětu slinivky břišní (pankreatitida; četnost výskytu: vzácná, může se vyskytovat až u 1 člověka z 1000).

PŘESTAŇTE užívat přípravek Jentaduetu a ihned kontaktujte lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

- Závažná a přetrvávající bolest břicha (v oblasti žaludku), která může vystřelovat až do zad, a pocit na zvracení a zvracení, neboť by se mohlo jednat o příznak zánětu slinivky břišní (pankreatitida).

Další nežádoucí účinky přípravku Jentaduetu zahrnují:

U některých pacientů se vyskytly alergické reakce (četnost výskytu: vzácná), které mohou být závažné, včetně dušnosti a zkráceného dechu (bronchiální hyperreaktivita; četnost výskytu: méně častá (může se objevit až u 1 ze 100 lidí)). U některých pacientů se vyskytla kožní vyrážka (četnost výskytu: méně častá), kopřivka (četnost výskytu: vzácná) a otoky tváře, rtů, jazyka a hrdla, které mohou způsobovat potíže s dýcháním nebo polykáním (angioedém; četnost výskytu: vzácná). Pokud se u Vás objeví nějaký příznak onemocnění uvedený výše, přestaňte užívat přípravek Jentaduetu a ihned

vyhledejte svého lékaře. Lékař Vám může předepsat přípravky na léčbu alergické reakce a změnit léčivé přípravky na cukrovku (diabetes).

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Jentaduetu:

- Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 lidí): průjem, zvýšení hladiny enzymů v krvi (zvýšení lipázy), pocit na zvracení (nauzea)
- Méně časté: zánět v oblasti nosu či hrdla (nasofaryngitida), kašel, ztráta chuti k jídlu (snížená chuť k jídlu), zvracení, zvýšení enzymu v krvi (zvýšení amylázy), svědění (pruritus)
- Vzácné: tvorba puchýřů na kůži (bulózní pemfigoid)

U některých pacientů se objevily následující nežádoucí účinky při užívání přípravku Jentaduetu spolu s inzulínem

- Méně časté: porucha funkce jater, zácpa

Nežádoucí účinky hlášené při užívání samotného metforminu, které nejsou uvedeny pro přípravek Jentaduetu:

- Velmi časté: bolest břicha.
- Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 lidí): kovová pachůť (poruchy chuti), snížená nebo nízká hladina vitamínu B12 v krvi (příznaky mohou zahrnovat extrémní únavu (vyčerpanost), bolavý a červený jazyk (glositidu), mravenčení (parestézii) nebo bledou či žlutou kůži). Lékař může nechat provést určité testy, aby zjistil příčinu těchto příznaků, protože některé z nich mohou být způsobeny také cukrovkou nebo jinými nesouvisejícími zdravotními problémy.
- Velmi vzácné (mohou se objevit až u 1 z 10 000 lidí): hepatitida (porucha funkce jater), kožní reakce jako je zčervenání kůže (erytém).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Jentaduetu uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na blistru, lahvičce a krabičce za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

Blistr: Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Lahvička: Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Neužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo nese známky svědčící o tom, že s ním bylo manipulováno.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Jentaduetto obsahuje

- Léčivými látkami jsou linagliptin a metformin-hydrochlorid.
- Jedna potahovaná tableta přípravku Jentaduetto 2,5 mg/850 mg obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 850 mg metformin-hydrochloridu.
- Jedna potahovaná tableta přípravku Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg obsahuje 2,5 mg linagliptinu a 1000 mg metformin-hydrochloridu.
- Pomocnými látkami jsou:
 - Jádro tablety: arginin, kopovidon, magnesium-stearát, kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý.
 - Potah tablety: hypromelosa, oxid titaničitý (E171), mastek, propylenglykol.
Tablety přípravku Jentaduetto 2,5 mg/850 mg také obsahují červený oxid železitý (E172) a žlutý oxid železitý (E172).
Tablety přípravku Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg také obsahují červený oxid železitý (E172).

Jak přípravek Jentaduetto vypadá a co obsahuje toto balení

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg jsou oválné, bikonvexní, světle oranžové, potahované tablety s označením „D2/850“ na jedné straně a logem firmy Boehringer Ingelheim na straně druhé.

Jentaduetto 2,5 mg/1000 mg jsou oválné, bikonvexní, světle růžové, potahované tablety s označením „D2/1000“ na jedné straně a logem firmy Boehringer Ingelheim na straně druhé.

Přípravek Jentaduetto je k dispozici v jednodávkových perforovaných blistrech s 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 a 120 x 1 potahovanými tabletami a ve vícenásobných baleních obsahujících 120 x 1 (2 krabičky po 60 x 1), 180 x 1 (2 krabičky po 90 x 1), 180 x 1 (3 krabičky po 60 x 1) a 200 x 1 (2 krabičky po 100 x 1) potahovaných tablet.

Přípravek Jentaduetto je také dostupný v plastových lahvičkách se šroubovacím uzávěrem z plastu a vysoušedlem silikagel, které pohlcuje vlhkost. Lahvičky obsahují 14, 60 nebo 180 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH
Göllstraße 1
84529 Tittmoning
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

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 Norway KS

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 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.