

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane  
Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodorku.

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1 000 mg metforminy chlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Owalna, obustronnie wypukła, jasnopomarańczowa tabletka powlekana o wymiarach 19,2 mm × 9,4 mm z wytłoczonym napisem „D2/850” na jednej stronie oraz logo firmy na drugiej stronie.

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

Owalna, obustronnie wypukła, jasnoróżowa tabletka powlekana o wymiarach 21,1 mm × 9,7 mm z wytłoczonym napisem „D2/1 000” na jednej stronie oraz logo firmy na drugiej stronie.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Jentaduetto jest wskazany do stosowania u dorosłych z cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej w celu poprawy kontroli glikemii:

- u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii.
- w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy, włącznie z insuliną, u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas stosowania metforminy i tych produktów leczniczych.
- u pacjentów, u których stosuje się już leczenie skojarzone linagliptyną i metforminą w osobnych tabletkach.

(Dane dotyczące różnych skojarzeń, patrz punkty 4.4, 4.5 i 5.1).

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

*Dorośli z prawidłową czynnością nerek ( $GFR \geq 90$  ml/min)*

Dawkę leku przeciwhiperglikemicznego Jentaduetto należy określić indywidualnie na podstawie aktualnie stosowanego schematu leczenia, skuteczności i tolerancji, jednocześnie nie przekraczając maksymalnej zalecanej dawki dobowej 5 mg linagliptyny i 2 000 mg metforminy chlorowodorku.

*Pacjenci, u których stosowanie maksymalnej tolerowanej dawki metforminy w monoterapii jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii*

Dawka początkowa produktu leczniczego Jentadueto u pacjentów, u których stosowanie metforminy w monoterapii jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii, powinna dostarczać 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 5 mg) i metforminę w dotychczas przyjmowanej dawce.

*Pacjenci otrzymujący wcześniej leczenie skojarzone linagliptyną i metforminą*

U pacjentów otrzymujących wcześniej linagliptynę i metforminę w skojarzeniu, dawka początkowa produktu leczniczego Jentadueto powinna być równoważna z dotychczas przyjmowaną dawką linagliptyny i metforminy.

*Pacjenci, u których leczenie skojarzone maksymalną tolerowaną dawką metforminy i pochodną sulfonilomocznika jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii*

Dawka produktu leczniczego Jentadueto powinna dostarczać 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 5 mg) oraz metforminę w dawce podobnej do dotychczas przyjmowanej dawki. W przypadku skojarzonego stosowania linagliptyny i metforminy chlorowodoru z pochodną sulfonilomocznika, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii może być konieczne zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika (patrz punkt 4.4).

*Pacjenci, u których leczenie skojarzone insuliną i maksymalną tolerowaną dawką metforminy jest niewystarczające do uzyskania właściwej kontroli glikemii*

Dawka produktu leczniczego Jentadueto powinna dostarczać 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (całkowita dawka dobową 5 mg) oraz metforminę w dawce podobnej do dotychczas przyjmowanej dawki. W przypadku skojarzonego stosowania linagliptyny i metforminy chlorowodoru z insuliną, w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii może być konieczne zmniejszenie dawki insuliny (patrz punkt 4.4).

W przypadku podawania innych dawek metforminy, dostępny jest produkt leczniczy Jentadueto zawierający 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru oraz 2,5 mg linagliptyny i 1 000 mg metforminy chlorowodoru.

*Specjalne grupy pacjentów*

*Osoby w podeszłym wieku*

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Jentadueto u pacjentów w podeszłym wieku ze względu na wydalanie metforminy przez nerki. W celu zmniejszenia ryzyka kwasicy mleczanowej związanej z leczeniem metforminą może być konieczne monitorowanie czynności nerek, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku (patrz punkty 4.3 i 4.4).

*Zaburzenie czynności nerek*

Wartość GFR należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia produktem zawierającym metforminę, a następnie co najmniej raz na rok. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem dalszej progresji zaburzeń czynności nerek oraz u pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek należy oceniać częściej, np. co 3-6 miesięcy.

Przed rozważeniem rozpoczęcia leczenia metforminą u pacjentów z wartością GFR < 60 ml/min należy przeanalizować czynniki mogące zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt 4.4).

Jeśli nie ma postaci produktu leczniczego Jentadueto o odpowiedniej mocy, należy zastosować jego poszczególne składniki osobno zamiast produktu złożonego o ustalonej dawce.

Tabela 1: Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

| GFR ml/min | Metformina                                                                                                           | Linagliptyna                            |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 60-89      | Maksymalna dawka dobową to 3 000 mg. Można rozważyć zmniejszenie dawki w reakcji na pogarszającą się czynność nerek. | Nie ma konieczności dostosowania dawki. |
| 45-59      | Maksymalna dawka dobową to 2 000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.                 | Nie ma konieczności dostosowania dawki. |
| 30-44      | Maksymalna dawka dobową wynosi 1 000 mg. Dawka początkowa nie jest większa niż połowa dawki maksymalnej.             | Nie ma konieczności dostosowania dawki. |
| < 30       | Metformina jest przeciwwskazana.                                                                                     | Nie ma konieczności dostosowania dawki. |

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Produkt leczniczy Jentaduetto nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na zawartość substancji czynnej - metforminy (patrz punkty 4.3 i 5.2). Brak doświadczenia klinicznego w stosowaniu produktu leczniczego Jentaduetto u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym nie określono skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2). Z tego powodu nie zaleca się leczenia dzieci i młodzieży linagliptyną. Nie przeprowadzono badań nad linagliptyną z udziałem dzieci w wieku poniżej 10 lat.

#### Sposób podawania

Produkt leczniczy Jentaduetto należy przyjmować dwa razy na dobę z posiłkiem w celu ograniczenia działań niepożądanych dotyczących żołądka i jelit związanych ze stosowaniem metforminy. Wszyscy pacjenci powinni kontynuować stosowanie diety zapewniającej odpowiedni rozkład spożycia węglowodanów w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni kontynuować stosowanie diety niskokalorycznej.

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien ją zażyć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Nie należy jednak zażywać dwóch dawek jednocześnie. W takim przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki.

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Każdy rodzaj ostrej kwasicy metabolicznej (takiej jak kwasica mleczanowa, cukrzycowa kwasica ketonowa).
- Cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- Ciężka niewydolność nerek (GFR < 30 ml/min).
- Ostre stany chorobowe wiążące się z ryzykiem zaburzenia czynności nerek takie jak: odwodnienie, ciężkie zakażenie, wstrząs.
- Choroby mogące wywoływać niedotlenienie tkanek (zwłaszcza choroby ostre lub zaostrzenie choroby przewlekłej) takie jak: niewyrównana niewydolność serca, niewydolność oddechowa, niedawno przeżyty zawał mięśnia sercowego, wstrząs.

- Zaburzenia czynności wątroby, ostre zatrucie alkoholem, alkoholizm (patrz punkt 4.5).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Ogólne

Produktu leczniczego Jentadueto nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1.

##### Hipoglikemia

Gdy linagliptynę dodawano do pochodnej sulfonilomocznika (przy leczeniu podstawowym metforminą), częstość występowania hipoglikemii była podwyższona w porównaniu z placebo.

Jak wiadomo, stosowanie pochodnych sulfonilomocznika i insuliny może powodować hipoglikemię. Dlatego też zaleca się ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Jentadueto w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika i (lub) insuliną. Można rozpatrywać zmniejszenie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny (patrz punkt 4.2).

Hipoglikemia nie została zidentyfikowana jako działanie niepożądane podawania linagliptyny, metforminy lub linagliptyny i metforminy. W badaniach klinicznych częstość hipoglikemii zgłaszana u pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą była porównywalnie niska jak częstość hipoglikemii stwierdzanej u pacjentów przyjmujących wyłącznie metforminę.

##### Kwasica mleczanowa

Kwasica mleczanowa, bardzo rzadkie, ale ciężkie powikłanie metaboliczne, występuje najczęściej w ostrym pogorszeniu czynności nerek, chorobach układu krążenia lub chorobach układu oddechowego, lub posocznicy. W przypadkach ostrego pogorszenia czynności nerek dochodzi do kumulacji metforminy, co zwiększa ryzyko kwasicy mleczanowej.

W przypadku odwodnienia (ciężka biegunka lub wymioty, gorączka lub zmniejszona podaż płynów) należy tymczasowo wstrzymać stosowanie metforminy i zalecane jest zwrócenie się do lekarza.

U pacjentów leczonych metforminą należy ostrożnie rozpoczynać leczenie produktami leczniczymi, które mogą ciężko zaburzyć czynność nerek (takimi jak leki przeciwnadciśnieniowe, moczopędne lub NLPZ). Inne czynniki ryzyka kwasicy mleczanowej to nadmierne spożycie alkoholu, zaburzenia czynności wątroby, źle kontrolowana cukrzyca, ketoza, długotrwałe głodzenie i wszelkie stany związane z niedotlenieniem, jak również jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących wywołać kwasicę mleczanową (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjentów i (lub) ich opiekunów należy poinformować o ryzyku wystąpienia kwasicy mleczanowej. Kwasicę mleczanową charakteryzuje występowanie duszności kwasicznej, bólu brzucha, skurczów mięśni, astenii i hipotermii, po której następuje śpiączka. W razie wystąpienia podejrzanych objawów pacjent powinien przerwać przyjmowanie metforminy i szukać natychmiastowej pomocy medycznej. Odchylenia od wartości prawidłowych w wynikach badań laboratoryjnych obejmują zmniejszenie wartości pH krwi (< 7,35), zwiększenie stężenia mleczanów w osoczu (> 5 mmol/l) oraz zwiększenie luki anionowej i stosunku mleczanów do pirogronianów.

##### *Pacjenci ze stwierdzonymi lub podejrzanymi chorobami mitochondrialnymi*

U pacjentów ze stwierdzonymi chorobami mitochondrialnymi, takimi jak zespół encefalopatii mitochondrialnej z kwasicą mleczanową i incydentami podobnymi do udarów (MELAS, ang. mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) oraz cukrzyca z głuchotą dziedziczna w sposób matczyny (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness), stosowanie metforminy nie jest zalecane z powodu ryzyka nasilenia kwasicy mleczanowej i powikłań neurologicznych, co może prowadzić do nasilenia choroby.

Jeśli u pacjenta po przyjęciu metforminy wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o zespole MELAS lub MIDD, należy natychmiast przerwać leczenie metforminą i przeprowadzić szybką ocenę diagnostyczną.

#### Podawanie środków kontrastowych zawierających jod

Donaczyniowe podanie środków kontrastowych zawierających jod może doprowadzić do nefropatii wywołanej środkiem kontrastowym, powodując kumulację metforminy i zwiększenie ryzyka kwasicy mleczanowej. Należy przerwać stosowanie metforminy przed badaniem lub podczas badania obrazowego i nie stosować jej przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie metforminy pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.5).

#### Czynność nerek

Wartość GFR powinna być oznaczona przed rozpoczęciem leczenia, a następnie w regularnych odstępach czasu, patrz punkt 4.2. Metformina jest przeciwwskazana u pacjentów z GFR < 30 ml/min i należy ją tymczasowo odstawić w razie występowania stanów wpływających na czynność nerek (patrz punkt 4.3).

#### Czynność serca

Pacjenci z niewydolnością serca są bardziej narażeni na wystąpienie niedotlenienia i upośledzenia czynności nerek. U pacjentów ze stabilną przewlekłą niewydolnością serca produkt leczniczy Jentaduo można stosować, regularnie monitorując czynność serca i nerek.

Produkt leczniczy Jentaduo jest przeciwwskazany do stosowania u pacjentów z ostrą lub niestabilną niewydolnością serca (patrz punkt 4.3).

#### Zabieg chirurgiczny

Podawanie metforminy musi być przerwane bezpośrednio przed zabiegiem chirurgicznym w znieczuleniu ogólnym, podpajęczynówkowym lub zewnątrzoponowym. Leczenie można wznowić nie wcześniej niż po 48 godzinach po zabiegu chirurgicznym lub wznowieniu odżywiania doustnego oraz dopiero po ponownej ocenie czynności nerek i stwierdzeniu, że jest stabilna.

#### Osoby w podeszłym wieku

Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku 80 lat i starszych (patrz punkt 4.2).

#### Zmiana statusu klinicznego u pacjentów, u których cukrzyca typu 2 była wcześniej właściwie kontrolowana

Ze względu na to, że produkt leczniczy Jentaduo zawiera metforminę, pacjentów, u których przyjmowanie produktu leczniczego Jentaduo umożliwiało prawidłową kontrolę cukrzycy typu 2, gdy wystąpią nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych lub objawy kliniczne choroby (zwłaszcza niejasne i słabo zdefiniowane choroby), należy natychmiast poddać badaniom w celu rozpoznania kwasicy ketonowej lub kwasicy mleczanowej. Badanie powinno obejmować oznaczanie poziomu elektrolitów i ketonów w osoczu, stężenie glukozy we krwi oraz, w razie potrzeby, pH krwi, stężenie mleczanów, pirogronianu oraz metforminy. W przypadku wystąpienia jakiegokolwiek formy kwasicy, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu leczniczego Jentaduo i rozpocząć odpowiednie działania naprawcze.

#### Ostre zapalenie trzustki

Stosowanie inhibitorów enzymu DPP-4 wiąże się z ryzykiem wystąpienia ostrego zapalenia trzustki. U pacjentów przyjmujących linagliptynę obserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki. W badaniu oceniającym bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe (CARMELINA) z medianą okresu obserwacji wynoszącą 2,2 roku potwierdzone ostre zapalenie trzustki zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych linagliptyną i u 0,1% pacjentów leczonych placebo. Należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. Jeżeli podejrzewa się, że wystąpiło zapalenie trzustki, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Jentaduo. W razie potwierdzenia rozpoznania ostrego zapalenia trzustki nie należy wznowiać leczenia produktem leczniczym Jentaduo. Należy zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

### Pemfigoid pęcherzowy

U pacjentów przyjmujących linagliptynę obserwowano występowanie pemfigoidu pęcherzowego. W badaniu CARMELINA pemfigoid pęcherzowy zgłoszono u 0,2% pacjentów leczonych linagliptyną i u żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. W razie podejrzenia pemfigoidu pęcherzowego u pacjenta należy przerwać leczenie produktem leczniczym Jentadueto.

### Witamina B12

Metformina może zmniejszać stężenie witaminy B12. Ryzyko niskiego stężenia witaminy B12 wzrasta ze zwiększaniem dawki metforminy, czasem trwania leczenia i (lub) u pacjentów z czynnikami ryzyka, o których wiadomo, że powodują niedobór witaminy B12. W razie podejrzenia niedoboru witaminy B12 (np. w przypadku niedokrwistości lub neuropatii) należy monitorować stężenie witaminy B12 w surowicy. U pacjentów z czynnikami ryzyka niedoboru witaminy B12 może być konieczne okresowe monitorowanie stężenia witaminy B12. Leczenie metforminą należy kontynuować tak długo, jak długo jest ono tolerowane i nie ma przeciwwskazań, i należy zapewnić odpowiednie leczenie wyrównawcze niedoboru witaminy B12 zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Jednakże, badania takie przeprowadzono w przypadku poszczególnych substancji czynnych, to jest linagliptyny i metforminy. Jednoczesne stosowanie wielokrotnych dawek linagliptyny i metforminy nie powodowało znaczących zmian farmakokinetyki linagliptyny ani metforminy u zdrowych ochotników oraz pacjentów.

### Linagliptyna

#### *Ocena interakcji w warunkach in vitro*

Linagliptyna jest słabym inhibitorem kompetycyjnym izoenzymu CYP o nazwie CYP3A4 oraz słabym do umiarkowanego inhibitorem mechanizmu działania tego izoenzymu. Linagliptyna nie hamuje jednak aktywności innych izoenzymów CYP i nie jest induktorem izoenzymów CYP.

Linagliptyna to substrat glikoproteiny P, z niewielką siłą hamujący transport digoksyny odbywający się za pośrednictwem tej glikoproteiny. Na podstawie tych danych oraz na podstawie badań interakcji w warunkach *in vivo* jest mało prawdopodobne, by linagliptyna powodowała interakcje z innymi substratami glikoproteiny P.

#### *Ocena interakcji w warunkach in vivo*

##### *Wpływ innych produktów leczniczych na linagliptynę*

Dane kliniczne przedstawione poniżej sugerują, że ryzyko wystąpienia interakcji o istotnym znaczeniu klinicznym podczas podawania z innymi produktami leczniczymi jest małe.

##### **Metformina:**

Podawanie wielokrotnych dawek 850 mg metforminy chlorowodoru trzy razy na dobę jednocześnie z 10 mg linagliptyny raz na dobę, nie zmieniało w klinicznie znaczący sposób farmakokinetyki linagliptyny u osób zdrowych.

##### **Pochodne sulfonilomocznika:**

Farmakokinetyka 5 mg linagliptyny w stanie stacjonarnym nie uległa zmianie podczas jednoczesnego podania pojedynczej dawki 1,75 mg glibenklamidu (gliburydu).

##### **Rytonawir:**

Jednoczesne podawanie pojedynczej doustnej dawki 5 mg linagliptyny i wielu doustnych dawek 200 mg rytonawiru, silnego inhibitora glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało odpowiednio około dwukrotnym i trzykrotnym zwiększeniem AUC i  $C_{max}$  linagliptyny. Stężenie niezwiązanej linagliptyny, wynoszące zazwyczaj mniej niż 1% w dawce terapeutycznej, zwiększało się 4-krotnie – 5-krotnie po jednoczesnym podaniu z rytonawirem. Symulacje stężenia linagliptyny w osoczu w stanie stacjonarnym przy stosowaniu rytonawiru i bez jego zastosowania wskazały, że zwiększenie ekspozycji nie wiąże się ze zwiększoną kumulacją. Tych zmian farmakokinetyki

linagliptyny nie uznano za znaczące klinicznie. Stąd nie należy spodziewać się istotnych klinicznie interakcji podczas stosowania innych inhibitorów glikoproteiny P i (lub) CYP3A4.

#### Ryfampicyna:

Jednoczesne wielokrotne podawanie 5 mg linagliptyny z ryfampicyną, silnym induktorem glikoproteiny P i CYP3A4, skutkowało zmniejszeniem AUC i  $C_{max}$  linagliptyny w stanie stacjonarnym o odpowiednio 39,6% i 43,8% oraz zmniejszeniem hamowania DPP-4 na poziomie minimalnym o około 30%. Z tego względu pełna skuteczność linagliptyny w skojarzeniu z silnymi induktorami P-gp może być niemożliwa do uzyskania, zwłaszcza jeśli są one podawane długotrwale. Nie przeprowadzono badań dotyczących jednoczesnego podawania z innymi silnymi induktorami glikoproteiny P i CYP3A4, takimi jak karbamazepina, fenobarbital i fenytoina.

#### Wpływ linagliptyny na inne produkty lecznicze

W opisanych poniżej badaniach klinicznych linagliptyna nie oddziaływała w sposób znaczący klinicznie na farmakokinetykę metforminy, gliburydu, symwastatyny, warfaryny, digoksyny ani doustnych środków antykoncepcyjnych, co stanowi dowód *in vivo* na niewielką skłonność do powodowania interakcji produktu leczniczego z substratami CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glikoproteiną P oraz transporterem kationów organicznych (OCT, ang. *organic cationic transporter*).

#### Metformina:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dobowych dawek 10 mg linagliptyny z 850 mg metforminy chlorowodoru (substratu OCT) nie miało istotnego wpływu na farmakokinetykę metforminy u osób zdrowych. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem OCT.

#### Pochodne sulfonilomocznika:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych doustnych dawek 5 mg linagliptyny z pojedynczą doustną dawką 1,75 mg glibenklamidu (gliburydu) powodowało klinicznie nieistotne zmniejszenie o 14% wartości zarówno AUC, jak i  $C_{max}$  glibenklamidu. Glibenklamid jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 i dlatego dane te dodatkowo przemawiają za twierdzeniem, że linagliptyna nie jest inhibitorem CYP2C9. Nie należy oczekiwać znaczących klinicznie interakcji z innymi pochodnymi sulfonilomocznika (np. glipizydem, tolbutamidem i glimepirydem), które - podobnie jak glibenklamid - są eliminowane głównie przez CYP2C9.

#### Digoksyna:

Jednoczesne podawanie wielokrotnych dobowych dawek 5 mg linagliptyny z wielokrotnymi dawkami 0,25 mg digoksyny nie miało wpływu na farmakokinetykę digoksyny u osób zdrowych. Wynika stąd, że linagliptyna nie jest inhibitorem transportu odbywającego się za pośrednictwem glikoproteiny P w warunkach *in vivo*.

#### Warfaryna:

Podawanie wielokrotnych dobowych dawek 5 mg linagliptyny nie powodowało zmiany farmakokinetyki S(-) lub R(+) warfaryny (substratu CYP2C9) podawanej w dawce pojedynczej.

#### Symwastatyna:

Podawanie wielokrotnych dobowych dawek linagliptyny miało minimalny wpływ na farmakokinetykę symwastatyny (wrażliwego substratu CYP3A4) w stanie stacjonarnym u osób zdrowych. Po podaniu dawki 10 mg linagliptyny (większej od dawek terapeutycznych) jednocześnie z 40 mg symwastatyny na dobę przez 6 dni, wartość AUC symwastatyny w osoczu zwiększyła się o 34%, a wartość  $C_{max}$  w osoczu o 10%.

#### Doustne środki antykoncepcyjne:

Jednoczesne podawanie 5 mg linagliptyny nie powodowało zmian farmakokinetyki lewonorgestrelu ani etynyloestradiolu w stanie stacjonarnym.

## Metformina

### *Skorzarzenia leków wymagające zachowania ostrożności*

Glikokortykosteroidy (do podawania ogólnego i miejscowego), agoniści receptorów beta-2-adrenergicznych i leki moczopędne wykazują wewnętrzną aktywność hiperglikemiczną. Należy poinformować pacjenta o konieczności częstego kontrolowania stężenia glukozy we krwi, szczególnie na początku leczenia takimi produktami leczniczymi. Jeżeli to konieczne, należy dostosować dawkę produktu leczniczego zmniejszającego stężenie glukozy w trakcie jednoczesnej terapii tymi lekami i po ich odstawieniu.

Pewne produkty lecznicze mogą wywierać niekorzystne działanie na czynność nerek, co może zwiększać ryzyko kwasicy mleczanowej, np. niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym selektywne inhibitory cyklooksygenazy (COX) 2, inhibitory ACE, antagoniści receptora angiotensyny II i leki moczopędne, w szczególności pętłowe. W razie rozpoczynania stosowania lub stosowania takich produktów w skojarzeniu z metforminą, konieczne jest dokładne monitorowanie czynności nerek.

### Transportery kationów organicznych (ang. organic cation transporters, OCT)

Metformina jest substratem obu transporterów OCT1 i OCT2. Jednoczesne podawanie metforminy z:

- inhibitorami OCT1 (takimi jak werapamil) może zmniejszać skuteczność metforminy,
- induktorami OCT1 (takimi jak ryfampicyna) może nasilać wchłanianie metforminy w przewodzie pokarmowym i zwiększać jej skuteczność,
- inhibitorami OCT2 (takimi jak cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol) może zmniejszać eliminację metforminy przez nerki i tym samym prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu,
- inhibitorami zarówno OCT1, jak i OCT2 (takimi jak kryzotynib, olaparyb) może wpływać na skuteczność metforminy i jej eliminację przez nerki.

W związku z tym zaleca się zachowanie ostrożności, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek podczas jednoczesnego podawania metforminy z powyższymi lekami, ponieważ może to prowadzić do zwiększenia stężenia metforminy w osoczu. Jeśli zajdzie taka potrzeba, można rozważyć dostosowanie dawki metforminy, ponieważ inhibitory/induktory OCT mogą wpływać na skuteczność metforminy.

### *Niezalecane jednoczesne stosowanie*

#### Alkohol

Zatrucie alkoholem związane jest ze zwiększonym ryzykiem kwasicy mleczanowej, szczególnie w przypadkach głodzenia, niedożywienia lub zaburzeń czynności wątroby.

### Środki kontrastowe zawierające jod

Stosowanie produktu leczniczego Jentadueto musi być przerwane przed badaniem lub podczas badania obrazowego; nie wolno wznowiać jego stosowania przez co najmniej 48 godzin po badaniu, po czym można wznowić podawanie tego produktu leczniczego pod warunkiem ponownej oceny czynności nerek i stwierdzeniu, że jest ona stabilna (patrz punkty 4.2 i 4.4).

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania linagliptyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Ograniczone dane sugerują, że stosowanie metforminy u kobiet w ciąży nie jest związane ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych. Badania na zwierzętach nie wykazały szkodliwego wpływu metforminy na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Niekliniczne badania reprodukcji nie wykazały dodatkowego działania teratogennego przypisywanego linagliptynie i metforminie podawanym w skojarzeniu.

Produktu leczniczego Jentadueto nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka chce zajść w ciążę lub gdy zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Jentadueto, należy zaprzestać

stosowania tego produktu leczniczego i zmienić leczenie na stosowanie insuliny, najszybciej jak to jest możliwe w celu zmniejszenia ryzyka wad rozwojowych płodu związanych z nieprawidłowym stężeniem glukozy we krwi.

#### Karmienie piersią

Badania na zwierzętach wykazały, że zarówno metformina, jak i linagliptyna przenikają do mleka u karmiących samic szczura. Metformina przenika do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy linagliptyna przenika do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Jentadueto, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

#### Płodność

Nie badano wpływu produktu leczniczego Jentadueto na płodność ludzi. Nie wykazano niekorzystnego wpływu linagliptyny na płodność u męskich i żeńskich osobników szczurów (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Jentadueto nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentów należy jednak ostrzec o ryzyku wystąpienia hipoglikemii w przypadku stosowania produktu leczniczego Jentadueto w skojarzeniu z innymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi, które mogą powodować hipoglikemię (np. pochodne sulfonilomocznika).

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę (lub dawce biorównoważnej 5 mg raz na dobę) w skojarzeniu z metforminą oceniano u ponad 6 800 pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniach kontrolowanych placebo ponad 1 800 pacjentów było leczonych dawką terapeutyczną 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę (lub dawką biorównoważną 5 mg linagliptyny raz na dobę) w skojarzeniu z metforminą przez  $\geq 12/24$  tygodnie.

W zbiorczej analizie danych z siedmiu badań kontrolowanych placebo ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów leczonych placebo i metforminą była porównywalna do częstości uzyskanej w grupie otrzymującej linagliptynę w dawce 2,5 mg i metforminę (54,3% i 49,0%). Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych był porównywalny w grupie pacjentów otrzymujących placebo i metforminę oraz u pacjentów leczonych linagliptyną i metforminą (3,8% i 2,9%).

Najczęściej opisywanym działaniem niepożądanym linagliptyny i metforminy była biegunka (1,6%); częstość występowania biegunki była porównywalna w grupie przyjmującej metforminę z placebo (2,4%).

Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Jentadueto z pochodnymi sulfonilomocznika może wystąpić hipoglikemia ( $\geq 1$  przypadek na 10 pacjentów).

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane we wszystkich badaniach klinicznych obejmujących stosowanie linagliptyny i metforminy w skojarzeniu lub stosowanie poszczególnych składników (linagliptyny lub metforminy) w badaniach klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono poniżej według klasyfikacji układów i narządów. Działania niepożądane zgłaszane wcześniej podczas stosowania jednej z tych substancji czynnych mogą być potencjalnymi działaniami niepożądanymi produktu leczniczego Jentadueto, nawet jeśli nie obserwowano ich w badaniach klinicznych tego produktu leczniczego.

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz bezwzględną częstością występowania. Częstość występowania została zdefiniowana jako bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $1/1\,000$ ) lub bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów przyjmujących tylko linagliptynę i metforminę (jako poszczególne składniki lub w skojarzeniu) lub stosujących linagliptynę i metforminę jako uzupełnienie podstawowego leczenia cukrzycy w badaniach klinicznych oraz na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu

| Klasyfikacja układów i narządów                                       | Częstość występowania działania niepożądanego |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>Działanie niepożądane</b>                                          |                                               |
| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                             |                                               |
| Zapalenie nosa i gardła                                               | niezbyt często                                |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                               |
| Nadwrażliwość (np. nadreaktywność oskrzeli)                           | niezbyt często                                |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                               |
| Hipoglikemia <sup>1</sup>                                             | bardzo często                                 |
| Kwasica mleczanowa <sup>§</sup>                                       | bardzo rzadko                                 |
| Zmniejszenie stężenia / niedobór witaminy B12 <sup>§, †</sup>         | często                                        |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                               |
| Zaburzenia smaku <sup>§</sup>                                         | często                                        |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                               |
| Kaszel                                                                | niezbyt często                                |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                               |
| Zmniejszony apetyt                                                    | niezbyt często                                |
| Biegunka                                                              | często                                        |
| Nudności                                                              | często                                        |
| Zapalenie trzustki                                                    | rzadko <sup>#</sup>                           |
| Wymioty                                                               | niezbyt często                                |
| Zaparcie <sup>2</sup>                                                 | niezbyt często                                |
| Ból brzucha <sup>§</sup>                                              | bardzo często                                 |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                               |
| Zaburzenia czynności wątroby <sup>2</sup>                             | niezbyt często                                |
| Zapalenie wątroby <sup>§</sup>                                        | bardzo rzadko                                 |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                                               |
| Obrzęk naczynioruchowy                                                | rzadko                                        |
| Pokrzywka                                                             | rzadko                                        |
| Rumień <sup>§</sup>                                                   | bardzo rzadko                                 |
| Wysypka                                                               | niezbyt często                                |
| Świąd                                                                 | niezbyt często                                |
| Pemfigoid pęcherzowy                                                  | rzadko <sup>#</sup>                           |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                                          |                                               |
| Zwiększona aktywność amylazy we krwi                                  | niezbyt często                                |
| Zwiększona aktywność lipazy <sup>*</sup>                              | często                                        |

\* Na podstawie zwiększenia aktywności lipazy  $> 3$  x wartości górnej granicy normy, obserwowanej w badaniach klinicznych.

# Na podstawie *Badania oceniającego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)*, patrz również poniżej

§ Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów, którzy otrzymywali metforminę w monoterapii. Więcej informacji znajduje się w Charakterystyce Produktu Leczniczego metforminy.

† Patrz punkt 4.4.

- <sup>1</sup> Działanie niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Jentaduetu w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem
- <sup>2</sup> Działanie niepożądane obserwowane podczas stosowania produktu leczniczego Jentaduetu w skojarzeniu z insuliną

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Hipoglikemia*

W jednym z badań klinicznych linagliptyna stosowana była jako uzupełnienie leczenia metforminą z pochodną sulfonilomocznika. Hipoglikemia była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym podczas podawania linagliptyny i metforminy w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (linagliptyna plus metformina plus pochodna sulfonilomocznika: 23,9%; placebo plus metformina plus pochodna sulfonilomocznika: 16,0%).

Podczas podawania linagliptyny i metforminy w skojarzeniu z insuliną hipoglikemia także była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym, jednak występowała z częstością porównywalną do obserwowanej podczas podawania placebo i metforminy w skojarzeniu z insuliną (linagliptyna plus metformina plus insulina: 29,5%; placebo plus metformina plus insulina: 30,9%), a częstość występowania ciężkich przypadków (wymagających pomocy medycznej) była mała (1,5% i 0,9%).

#### *Inne działania niepożądane*

Zaburzenia żołądka i jelit, takie jak nudności, wymioty, biegunka, zmniejszenie apetytu i ból brzucha występują najczęściej na początku leczenia produktem leczniczym Jentaduetu lub metforminy chlorowodorkiem i w większości przypadków ustępują samoistnie. W celu uniknięcia tych objawów zaleca się przyjmowanie produktu leczniczego Jentaduetu podczas posiłków lub po posiłkach. Powolne zwiększanie dawki metforminy chlorowodorku również może powodować poprawę tolerancji ze strony żołądka i jelit.

### Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)

W badaniu CARMELINA oceniano bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny w porównaniu z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, potwierdzonym chorobą dużych naczyń krwionośnych lub nerek w wywiadzie (patrz punkt 5.1). W badaniu uczestniczyło 3 494 pacjentów leczonych linagliptyną (5 mg) i 3 485 pacjentów leczonych placebo. Obie metody leczenia były stosowane dodatkowo do standardowego leczenia, uwzględniając lokalne standardy dla HbA<sub>1c</sub> i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów otrzymujących linagliptynę była podobna do częstości obserwowanej w grupie otrzymującej placebo. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania uzyskane na podstawie tego badania były zgodne ze znanym wcześniej profilem bezpieczeństwa stosowania linagliptyny.

W leczonej populacji u 3,0% pacjentów otrzymujących linagliptynę zgłaszano ciężkie zdarzenia hipoglikemiczne (wymagające pomocy medycznej) w porównaniu z 3,1% pacjentów otrzymujących placebo. Wśród pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika w punkcie początkowym, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 2,0% w grupie pacjentów leczonych linagliptyną i 1,7% w grupie pacjentów leczonych placebo. Wśród pacjentów stosujących insulinę w punkcie początkowym, częstość występowania ciężkiej hipoglikemii wynosiła 4,4% w grupie pacjentów leczonych linagliptyną i 4,9% w grupie pacjentów leczonych placebo.

W trakcie całego okresu obserwacji w ramach badania potwierdzone ostre zapalenie trzustki zgłoszono u 0,3% pacjentów leczonych linagliptyną i u 0,1% pacjentów leczonych placebo.

W badaniu CARMELINA pemfigoid pęcherzowy zgłoszono u 0,2% pacjentów leczonych linagliptyną i u żadnego z pacjentów leczonych placebo.

### Dzieci i młodzież

Ogółem, w badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 w wieku od 10 do 17 lat profil bezpieczeństwa linagliptyny był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w populacji dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Linagliptyna

Podczas kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych u osób zdrowych pojedyncze dawki do 600 mg linagliptyny (co odpowiada 120-krotności zalecanej dawki) nie powodowały zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych zależnych od dawki. Nie ma doświadczeń ze stosowaniem dawek powyżej 600 mg u ludzi.

#### Metformina

Po przyjęciu do 85 g metforminy chlorowodoru nie obserwowano hipoglikemii, jednakże w takich przypadkach może wystąpić kwasica mleczanowa. Znaczne przedawkowanie metforminy chlorowodoru lub współistnienie innych czynników ryzyka może spowodować kwasicę mleczanową. Kwasica mleczanowa jest stanem zagrażającym życiu i wymaga leczenia szpitalnego. Najskuteczniejszą metodą usuwania mleczanów i metforminy chlorowodoru z organizmu jest hemodializa.

#### Postępowanie

Rozsądnym sposobem postępowania w razie przedawkowania jest wykorzystanie zwykle stosowanych metod wspomagających, np. usunięcie niewchłoniętego materiału z układu pokarmowego, zastosowanie monitoringu klinicznego oraz uruchomienie procedur klinicznych, o ile jest to wymagane.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Produkty lecznicze stosowane w cukrzycy, złożone doustne produkty lecznicze zmniejszające stężenie glukozy we krwi, kod ATC: A10BD11

Produkt leczniczy Jentaduetto zawiera dwa hipoglikemizujące produkty lecznicze o uzupełniających się mechanizmach działania, stosowane w celu poprawy kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2: linagliptynę, inhibitor dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) oraz metforminy chlorowodorek, należący do leków z grupy biguanidów.

#### Linagliptyna

##### *Mechanizm działania*

Linagliptyna jest inhibitorem enzymu DPP-4 (dipeptydylopeptydaza 4) – enzymu biorącego udział w inaktywacji inkretynowych GLP-1 (glukagonopodobny peptyd 1, ang. *glucagon-like peptide-1*) oraz GIP (glukozozależny polipeptyd insulinotropowy, ang. *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*). Hormony te są szybko rozkładane przez enzym DPP-4. Oba hormony inkretynowe biorą udział w fizjologicznej regulacji homeostazy glukozy. Inkretyny są wydzielane przez cały dzień w niewielkim stężeniu podstawowym, ich stężenia rosną natychmiast po przyjęciu posiłku. GLP-1 oraz GIP zwiększają biosyntezę insuliny i jej wydzielanie z komórek beta trzustki w przypadku prawidłowych i zwiększonych stężeń glukozy we krwi. Ponadto GLP-1 zmniejsza wydzielanie glukagonu z komórek alfa trzustki, co powoduje zmniejszenie ilości glukozy uwalnianej z wątroby. Linagliptyna z dużą skutecznością odwracalnie wiąże się z DPP-4, przez co prowadzi do trwałego zwiększenia stężenia inkretyn oraz do przedłużenia utrzymywania się aktywnych wartości stężeń tych związków. Linagliptyna w sposób zależny od glukozy zwiększa wydzielanie insuliny i zmniejsza

wydzielanie glukagonu, przez co pozwala na ogólną poprawę homeostazy glukozy. Linagliptyna wiąże się wybiórczo z DPP-4 oraz działa >10 000 razy bardziej wybiórczo w porównaniu z aktywnością DPP-8 lub DPP-9 w warunkach *in vitro*.

### Metformina

#### *Mechanizm działania*

Metforminy chlorowodorek jest lekiem hipoglikemizującym z grupy pochodnych biguanidów, który zmniejsza stężenie glukozy zarówno na czczo, jak i po posiłkach. Nie pobudza wydzielania insuliny i dzięki temu nie powoduje hipoglikemii.

Metforminy chlorowodorek ma 3 mechanizmy działania:

- (1) zmniejsza wytwarzanie glukozy w wątrobie poprzez hamowanie glukoneogenezy i glikogenolizy,
- (2) w mięśniach zwiększa wrażliwość na insulinę wzmagając obwodowy wychwyt glukozy i jej zużycie,
- (3) opóźnia absorpcję glukozy w jelicie.

Metforminy chlorowodorek pobudza wewnątrzkomórkową syntezę glikogenu działając na syntazę glikogenu.

Metforminy chlorowodorek zwiększa zdolności transportowe wszystkich dotychczas poznanych rodzajów transporterów glukozy przez błony komórkowe (GLUT).

U ludzi, niezależnie od wpływu na glikemię, metforminy chlorowodorek wywiera korzystny wpływ na metabolizm lipidów. W kontrolowanych średnio- i długoterminowych badaniach klinicznych wykazano, że metforminy chlorowodorek w dawkach terapeutycznych zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i trójglicerydów.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Dodanie linagliptyny do leczenia metforminą*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny w skojarzeniu z metforminą u pacjentów, u których metformina w monoterapii nie zapewniała wystarczającej kontroli glikemii, oceniano w kontrolowanym placebo, trwającym 24 tygodnie badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna dodana do metforminy powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA<sub>1c</sub> (zmiana o -0,64% w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA<sub>1c</sub> wynoszącej 8%. W przypadku linagliptyny wykazano też znaczącą poprawę stężenia glukozy na czczo (ang. Fasting plasma glucose, FPG) o -21,1 mg/dl i stężenia glukozy po 2 godzinach po posiłku (ang. Post prandial glucose, PPG) o -67,1 mg/dl w porównaniu z placebo, jak również większy odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> wynoszące < 7,0% (28,3% w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 11,4% w grupie otrzymującej placebo). Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

W 24-tygodniowym badaniu czynnikowym leczenia początkowego z kontrolą placebo, linagliptyna 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z metforminą (500 mg lub 1 000 mg dwa razy na dobę) powodowała znaczącą poprawę parametrów glikemii w porównaniu z monoterapią, zgodnie z podsumowaniem w tabeli 3 (średnia początkowa wartość HbA<sub>1c</sub> 8,65%).

Tabela 3: Parametry glikemii podczas wizyty końcowej (badanie 24-tygodniowe) u pacjentów przyjmujących linagliptynę i metforminę, w monoterapii lub w skojarzeniu u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których dieta i ćwiczenia fizyczne są niewystarczające do kontrolowania glikemii

|                                                                  | <b>Placebo</b> | <b>Linagliptyna 5 mg raz na dobę<sup>1</sup></b> | <b>Metforminy chlorowodorek 500 mg dwa razy na dobę</b> | <b>Linagliptyna 2,5 mg dwa razy na dobę<sup>1</sup> + Metforminy chlorowodorek 500 mg dwa razy na dobę</b> | <b>Metforminy chlorowodorek 1 000 mg dwa razy na dobę</b> | <b>Linagliptyna 2,5 mg dwa razy na dobę<sup>1</sup> + Metforminy chlorowodorek 1 000 mg dwa razy na dobę</b> |
|------------------------------------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                      |                |                                                  |                                                         |                                                                                                            |                                                           |                                                                                                              |
| Liczba pacjentów                                                 | n = 65         | n = 135                                          | n = 141                                                 | n = 137                                                                                                    | n = 138                                                   | n = 140                                                                                                      |
| Wartość początkowa (średnia)                                     | 8,7            | 8,7                                              | 8,7                                                     | 8,7                                                                                                        | 8,5                                                       | 8,7                                                                                                          |
| Zmiana w porównaniu z wartością początkową (skorygowana średnia) | 0,1            | -0,5                                             | -0,6                                                    | -1,2                                                                                                       | -1,1                                                      | -1,6                                                                                                         |
| Różnica względem placebo (skorygowana średnia) (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)                                                                                            |
| Pacjenci (n, %) uzyskujący HbA <sub>1c</sub> < 7%                | 7 (10,8)       | 14 (10,4)                                        | 27 (19,1)                                               | 42 (30,7)                                                                                                  | 43 (31,2)                                                 | 76 (54,3)                                                                                                    |
| Pacjenci (%) przyjmujący leczenie ratunkowe                      | 29,2           | 11,1                                             | 13,5                                                    | 7,3                                                                                                        | 8,0                                                       | 4,3                                                                                                          |
| <b>FPG (mg/dl)</b>                                               |                |                                                  |                                                         |                                                                                                            |                                                           |                                                                                                              |
| Liczba pacjentów                                                 | n = 61         | n = 134                                          | n = 136                                                 | n = 135                                                                                                    | n = 132                                                   | n = 136                                                                                                      |
| Wartość początkowa (średnia)                                     | 203            | 195                                              | 191                                                     | 199                                                                                                        | 191                                                       | 196                                                                                                          |
| Zmiana w porównaniu z wartością początkową (skorygowana średnia) | 10             | -9                                               | -16                                                     | -33                                                                                                        | -32                                                       | -49                                                                                                          |
| Różnica względem placebo (skorygowana średnia) (95% CI)          | --             | -19 (-31, -6)                                    | -26 (-38, -14)                                          | -43 (-56, -31)                                                                                             | -42 (-55, -30)                                            | -60 (-72, -47)                                                                                               |

<sup>1</sup> Całkowita dobową dawkę linagliptyny wynosi 5 mg

Średnie zmniejszenia HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z wartością początkową były na ogół większe u pacjentów z większą wartością początkową HbA<sub>1c</sub>. Wpływ na stężenie lipidów w osoczu był na ogół neutralny. Zmniejszenie masy ciała w przypadku pacjentów przyjmujących linagliptynę w skojarzeniu z metforminą było podobne do zmniejszenia masy ciała u pacjentów przyjmujących wyłącznie

metforminę lub placebo; nie obserwowano żadnej zmiany masy ciała w porównaniu z wartością początkową u pacjentów przyjmujących tylko linagliptynę. Częstość występowania hipoglikemii była podobna we wszystkich grupach leczenia (placebo 1,4%; linagliptyna 5 mg 0%; metformina 2,1% i linagliptyna 2,5 mg z metforminą dwa razy na dobę 1,4%).

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 2,5 mg linagliptyny dwa razy na dobę w porównaniu ze stosowaniem 5 mg linagliptyny raz na dobę w skojarzeniu z metforminą u pacjentów, u których metformina w monoterapii nie zapewniała wystarczającej kontroli glikemii, oceniano w kontrolowanym placebo, trwającym 12 tygodni badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Linagliptyna stosowana w dawce 5 mg raz na dobę i w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę, powodowała porównywalne (CI: -0,07; 0,19), znaczące zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> o -0,80% (w porównaniu z wartością początkową 7,98%), i -0,74% (w porównaniu z wartością początkową 7,96%) w porównaniu z placebo. Obserwowana częstość występowania hipoglikemii u pacjentów leczonych linagliptyną była podobna do częstości występującej w grupie placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

#### *Dodanie linagliptyny do skojarzonego leczenia metforminą w skojarzeniu z pochodną sulfonylomocznika*

Przeprowadzono kontrolowane placebo badanie trwające 24 tygodnie w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania 5 mg linagliptyny w porównaniu z placebo u pacjentów, u których terapia skojarzona metforminą i pochodną sulfonylomocznika była niewystarczająca. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA<sub>1c</sub> (zmiana o -0,62% w porównaniu z placebo) przy średniej początkowej wartości HbA<sub>1c</sub> wynoszącej 8,14%. W przypadku linagliptyny wykazano, że znacząco większy odsetek pacjentów uzyskał docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> wynoszące < 7,0% (31,2% w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 9,2% w grupie placebo). Stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) było zmniejszone o -12,7 mg/dl w grupie otrzymującej linagliptynę w porównaniu z częstością w grupie otrzymującej placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

#### *Dodanie linagliptyny do skojarzonego leczenia metforminą i empagliflozyną*

U pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia metforminą z empagliflozyną [10 mg (n = 247) lub 25 mg (n = 217)] 24-tygodniowe leczenie linagliptyną w dawce 5 mg jako lekiem dodanym spowodowało zmniejszenie skorygowanej średniej wartości HbA<sub>1c</sub> od punktu początkowego o, odpowiednio, -0,53% [różnica znamionna wobec dodania placebo -0,32% (95% CI -0,52; 0,13)] oraz -0,58% [różnica znamionna wobec dodania placebo -0,47% (95% CI -0,66; -0,28)]. Statystycznie znamionnie większy odsetek pacjentów z początkową wartością HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% i leczonych linagliptyną w dawce 5 mg uzyskał docelową wartość HbA<sub>1c</sub> < 7% w porównaniu z placebo.

#### *Linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insuliną*

Przeprowadzono 24-tygodniowe badanie kontrolowane placebo w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania linagliptyny (w dawce 5 mg raz na dobę) dodanej do insuliny stosowanej z metforminą lub bez metforminy. W tym badaniu 83% pacjentów przyjmowało metforminę w skojarzeniu z insuliną. Linagliptyna w skojarzeniu z metforminą i insuliną doprowadziła do istotnej poprawy odsetka HbA<sub>1c</sub> w tej podgrupie, ze skorygowaną średnią zmianą wartości -0,68% (CI: -0,78; -0,57) w odniesieniu do wartości początkowej (średnia początkowa wartość HbA<sub>1c</sub> wynosiła 8,28%) w porównaniu z placebo podawanym w skojarzeniu z metforminą i insuliną. Nie stwierdzono istotnej zmiany masy ciała w odniesieniu do wartości początkowej w żadnej z grup.

#### *Dane o stosowaniu linagliptyny przez 24 miesiące jako dodatku do metforminy w porównaniu z glimepirydem*

W badaniu, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dodania linagliptyny w dawce 5 mg lub glimepirydu (o średniej wartości dawki 3 mg) do leczenia metforminą w monoterapii u pacjentów z niewystarczającą kontrolą glikemii, uzyskano zmniejszenie wartości HbA<sub>1c</sub> średnio o -0,16% dodając linagliptynę (średnia początkowa wartość HbA<sub>1c</sub> 7,69%) oraz o -0,36% dodając glimepiryd (średnia początkowa wartość HbA<sub>1c</sub> 7,69%), co przy zastosowanym leczeniu stanowi średnią różnicę w wartości HbA<sub>1c</sub> rzędu 0,20% (97,5% CI: 0,09; 0,299). Częstość występowania

hipoglikemii w grupie otrzymującej linagliptynę (7,5%) była znamienne mniejsza niż w grupie otrzymującej glimepiryd (36,1%). U pacjentów leczonych linagliptyną występowało znaczne średnie zmniejszenie początkowej masy ciała (-1,39 kg) w porównaniu ze znacznym zwiększeniem masy ciała u pacjentów, którym podawano glimepiryd (+1,29 kg).

#### *Dodanie linagliptyny do terapii u osób w podeszłym wieku (wiek $\geq$ 70 lat) z cukrzycą typu 2*

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania linagliptyny u osób w podeszłym wieku (wiek  $\geq$  70 lat) z cukrzycą typu 2 było oceniane w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym trwającym 24 tygodnie. Pacjenci otrzymywali metforminę i (lub) pochodną sulfonilomocznika, i (lub) insulinę jako leczenie podstawowe. Dawki w podstawowym leczeniu przeciwcukrzycowym były stałe przez pierwsze 12 tygodni, po tym czasie zezwolono na ich dostosowanie. Linagliptyna powodowała znaczącą poprawę odsetka HbA<sub>1c</sub> (zmiana o -0,64% w porównaniu z placebo po 24 tygodniach) przy średniej początkowej wartości HbA<sub>1c</sub> wynoszącej 7,8%. Linagliptyna wykazała także znaczącą poprawę stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) w porównaniu z placebo. Nie stwierdzono istotnych różnic masy ciała między pacjentami obu grup.

W analizie zbiorczej danych dotyczących osób w podeszłym wieku (wiek  $\geq$  70 lat) u pacjentów z cukrzycą typu 2 (n = 183), którzy przyjmowali metforminę i insulinę bazową jako leczenie podstawowe, linagliptyna stosowana w skojarzeniu z metforminą i insuliną doprowadziła do istotnej poprawy odsetka HbA<sub>1c</sub> ze skorygowaną średnią zmianą wartości -0,81% (CI: -1,01; -0,61) w odniesieniu do wartości początkowej (średnia początkowa wartość HbA<sub>1c</sub> wynosiła 8,13%) w porównaniu z placebo podawanym w skojarzeniu z metforminą i insuliną.

#### *Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe i nerkowe linagliptyny (CARMELINA)*

CARMELINA było randomizowanym badaniem z udziałem 6 979 pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych podwyższonym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, potwierdzonym chorobą dużych naczyń krwionośnych lub nerek w wywiadzie, których leczono linagliptyną 5 mg (3 494) lub placebo (3 485) dodatkowo do standardowego leczenia, uwzględniając lokalne standardy dla HbA<sub>1c</sub>, czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i choroby nerek. Populacja badania obejmowała 1 211 (17,4%) pacjentów w wieku  $\geq$  75 lat oraz 4 348 (62,3%) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U około 19% pacjentów eGFR wynosiło od  $\geq$  45 do  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, u 28% pacjentów eGFR wynosiło od  $\geq$  30 do  $<$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i u 15% eGFR wynosiło  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Średnia wartość początkowa HbA<sub>1c</sub> wynosiła 8,0%.

Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (ang. non-inferiority) pod względem pierwszorzędowego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, złożonego z czasu do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu, lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (3-punktowy MACE). Złożony nerkowy punkt końcowy był zdefiniowany jako zgon z powodu choroby nerek lub długotrwała schyłkowa niewydolność nerek, lub długotrwałe obniżenie wartości eGFR o 40% lub więcej.

Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 2,2 roku linagliptyna po dodaniu do standardowego leczenia nie zwiększała ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zdarzeń nerkowych. Nie obserwowano podwyższonego ryzyka hospitalizacji spowodowanej niewydolnością serca, która była dodatkowym ustalonym punktem końcowym, w porównaniu ze standardowym leczeniem bez stosowania linagliptyny u pacjentów z cukrzycą typu 2 (tabela 4).

Tabela 4 Wyniki sercowo-naczyniowe i nerkowe według grup leczenia w badaniu CARMELINA

|                                                                                                                                                                            | Linagliptyna 5 mg      |                                    | Placebo                |                                    | Współczynnik ryzyka<br>(95% CI) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                            | Liczba uczestników (%) | Częstość występowania na 1 000 PY* | Liczba uczestników (%) | Częstość występowania na 1 000 PY* |                                 |
| Liczba pacjentów                                                                                                                                                           | 3 494                  |                                    | 3 485                  |                                    |                                 |
| Pierwszorzędowy złożony punkt sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, udar mózgu nieprowadzący do zgonu) | 434 (12,4)             | 57,7                               | 420 (12,1)             | 56,3                               | 1,02<br>(0,89; 1,17)**          |
| Drugorzędowy złożony punkt nerkowy (zgon z powodu choroby nerek, schyłkowa niewydolność nerek, długotrwałe obniżenie wartości eGFR o 40%)                                  | 327 (9,4)              | 48,9                               | 306 (8,8)              | 46,6                               | 1,04<br>(0,89; 1,22)            |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                                                                                                                                            | 367 (10,5)             | 46,9                               | 373 (10,7)             | 48,0                               | 0,98<br>(0,84; 1,13)            |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych                                                                                                                                       | 255 (7,3)              | 32,6                               | 264 (7,6)              | 34                                 | 0,96<br>(0,81; 1,14)            |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca                                                                                                                                | 209 (6,0)              | 27,7                               | 226 (6,5)              | 30,4                               | 0,90<br>(0,74; 1,08)            |

\* PY = ang. *patient years* = pacjentolata

\*\* Badanie typu „non-inferiority” w celu wykazania, że górny pułap 95% CI dla współczynnika ryzyka wynosi mniej niż 1,3

W analizach dotyczących progresji albuminurii (zmiana z normoalbuminurii do mikro- lub makroalbuminurii lub z mikroalbuminurii do makroalbuminurii) szacowany współczynnik ryzyka wynosił 0,86 (95% CI 0,78; 0,95) dla linagliptyny w porównaniu z placebo.

#### Badanie oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe linagliptyny (CAROLINA)

CAROLINA było randomizowanym badaniem z udziałem 6 033 pacjentów z wczesną cukrzycą typu 2 i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym lub potwierdzonymi powikłaniami, których leczono linagliptyną 5 mg (3 023) lub glimepirydem 1-4 mg (3 010) dodane do standardowego leczenia (w tym terapia podstawowa metforminą u 83% pacjentów), uwzględniając lokalne standardy dla HbA<sub>1c</sub> i czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Średni wiek populacji badania wynosił 64 lata i obejmował 2 030 (34%) pacjentów w wieku ≥ 70 lat. Populacja badania obejmowała 2 089 (35%) pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową i 1 130 (19%) pacjentów z zaburzeniami czynności nerek z eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w punkcie początkowym. Średnia wartość HbA<sub>1c</sub> w punkcie początkowym wynosiła 7,15%.

Badanie miało na celu wykazanie nie mniejszej skuteczności (ang. non-inferiority) pod względem pierwszorzędowego sercowo-naczyniowego punktu końcowego, złożonego z czasu do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych lub zawału mięśnia sercowego nieprowadzącego do zgonu, lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu (3-punktowy MACE).

Po okresie obserwacji z medianą wynoszącą 6,25 roku linagliptyna po dodaniu do standardowego leczenia nie zwiększała ryzyka wystąpienia ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (tabela 5) w porównaniu z glimepirydem. Wyniki były spójne dla pacjentów leczonych metforminą lub bez metforminy.

Tabela 5 Ciężkie niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. major adverse cardiovascular events, MACE) i śmiertelność według grup leczenia w badaniu CAROLINA

|                                                                                                                                                                            | Linagliptyna 5 mg      |                                    | Glimepiryd (1-4 mg)    |                                    | Współczynnik ryzyka<br>(95% CI) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------|------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
|                                                                                                                                                                            | Liczba uczestników (%) | Częstość występowania na 1 000 PY* | Liczba uczestników (%) | Częstość występowania na 1 000 PY* |                                 |
| Liczba pacjentów                                                                                                                                                           | 3 023                  |                                    | 3 010                  |                                    |                                 |
| Pierwszorzędowy złożony punkt sercowo-naczyniowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego nieprowadzący do zgonu, udar mózgu nieprowadzący do zgonu) | 356 (11,8)             | 20,7                               | 362 (12,0)             | 21,2                               | 0,98<br>(0,84; 1,14)**          |
| Zgon z jakiegokolwiek przyczyny                                                                                                                                            | 308 (10,2)             | 16,8                               | 336 (11,2)             | 18,4                               | 0,91<br>(0,78; 1,06)            |
| Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych                                                                                                                                       | 169 (5,6)              | 9,2                                | 168 (5,6)              | 9,2                                | 1,00<br>(0,81; 1,24)            |
| Hospitalizacja z powodu niewydolności serca                                                                                                                                | 112 (3,7)              | 6,4                                | 92 (3,1)               | 5,3                                | 1,21<br>(0,92; 1,59)            |

\* PY = ang. *patient years* = pacjentolata

\*\* Badanie typu „non-inferiority” w celu wykazania, że górny pułap 95% CI dla współczynnika ryzyka wynosi mniej niż 1,3

Przez cały okres leczenia (mediana czasu leczenia 5,9 roku) odsetek pacjentów z umiarkowaną bądź ciężką hipoglikemią wynosił 6,5% w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 30,9% w grupie przyjmującej glimepiryd; ciężka hipoglikemia wystąpiła u 0,3% pacjentów w grupie przyjmującej linagliptynę w porównaniu z 2,2% w grupie przyjmującej glimepiryd.

### Metformina

Prospektywne randomizowane badanie UKPDS wykazało długotrwałe korzyści z intensywnej kontroli glikemii u chorych na cukrzycę typu 2. Analiza wyników uzyskanych u pacjentów z nadwagą leczonych metforminą po nieskutecznym leczeniu samą dietą wykazała:

- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka powikłań cukrzycowych w grupie leczonej metforminą (29,8 zdarzeń/1 000 pacjento-lat) w porównaniu z grupą leczoną samą dietą (43,3 zdarzeń/1 000 pacjento-lat),  $p = 0,0023$  i w porównaniu z łącznymi wynikami dla grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii (40,1 zdarzeń/1 000 pacjento-lat),  $p = 0,0034$
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności związanej z cukrzycą: metformina - 7,5 zdarzeń/1 000 pacjento-lat, sama dieta - 12,7 zdarzeń/1 000 pacjento-lat,  $p = 0,017$
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka śmiertelności ogólnej: metformina - 13,5 zdarzeń/1 000 pacjento-lat w porównaniu z grupą leczoną samą dietą - 20,6 zdarzeń/1 000 pacjento-lat ( $p = 0,011$ ) oraz w porównaniu z łącznymi wynikami z grup leczonych pochodnymi sulfonilomocznika i insuliną w monoterapii - 18,9 zdarzeń/1 000 pacjento-lat ( $p = 0,021$ )
- istotne zmniejszenie całkowitego ryzyka zawału mięśnia sercowego: metformina - 11 zdarzeń/1 000 pacjento-lat, sama dieta - 18 zdarzeń/1 000 pacjento-lat ( $p = 0,01$ ).

### Dzieci i młodzież

W badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z randomizacją i kontrolą placebo w grupach równoległych (DINAMO) przez 26 tygodni z okresem kontynuacji prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby oceniającym bezpieczeństwo stosowania, z aktywnym leczeniem, trwającym do 52 tygodni badano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania 10 mg empagliflozyny z możliwością zwiększenia dawki do 25 mg lub 5 mg linagliptyny podawanej raz na dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2. 91% pacjentów w badaniu przyjmowało leczenie podstawowe metforminą jako uzupełnienie diety i aktywności fizycznej. Średnia wartość HbA1c w punkcie początkowym wynosiła 8,03%. Leczenie linagliptyną w dawce 5 mg nie przyniosło znaczącej poprawy wartości HbA1c. Różnica w leczeniu w zakresie skorygowanej średniej zmiany wartości HbA1c po 26 tygodniach między linagliptyną i placebo wynosiła -0,34% (95% CI -0,99; 0,30;  $p = 0,2935$ ). Skorygowana średnia zmiana wartości HbA1c od punktu początkowego wynosiła 0,33% u pacjentów leczonych linagliptyną i 0,68% u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Badania biorównoważności u osób zdrowych wykazały, że stosowanie tabletek złożonych Jentadueto (linagliptyna/metforminy chlorowodorek) jest biorównoważne ze skojarzonym podawaniem linagliptyny i metforminy chlorowodoru w oddzielnych tabletkach.

Podawanie produktu leczniczego Jentadueto 2,5/1 000 mg z jedzeniem nie powodowało zmiany całkowitej ekspozycji na linagliptynę. W przypadku metforminy nie obserwowano zmiany AUC, maksymalne stężenia metforminy w osoczu były jednak obniżone o 18% po podaniu z jedzeniem. W przypadku podania metforminy po jedzeniu obserwowano wydłużenie czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia metforminy w surowicy o 2 godziny. Jest mało prawdopodobne, aby powyższe zmiany miały znaczenie kliniczne.

Poniższe stwierdzenia odzwierciedlają właściwości farmakokinetyczne indywidualnych substancji czynnych produktu leczniczego Jentadueto.

### Linagliptyna

Farmakokinetyka linagliptyny została szeroko scharakteryzowana u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2. Po doustnym podaniu dawki 5 mg zdrowym ochotnikom lub pacjentom

linagliptyna była gwałtownie wchłaniana, przy czym maksymalne stężenie w osoczu (mediana czasu  $T_{max}$ ) występowało 1,5 godziny po podaniu dawki.

Stężenia linagliptyny w osoczu maleją według modelu trójfazowego, przy czym długi końcowy okres półtrwania (wynoszący w przypadku linagliptyny ponad 100 godzin) wiąże się głównie z możliwym do wysycenia, dobrze dopasowanym wiązaniem linagliptyny z DPP-4 i nie przyczynia się do kumulacji substancji czynnej. Skuteczny okres półtrwania dla kumulacji linagliptyny określony po doustnym podaniu wielu dawek 5 mg linagliptyny wynosi około 12 godzin. Po podawaniu linagliptyny raz na dobę w dawce 5 mg stan stacjonarny stężeń w osoczu występuje po podaniu trzeciej dawki. Wartość AUC linagliptyny w osoczu zwiększała się o około 33% po podawaniu dawek 5 mg w stanie stacjonarnym w porównaniu z pierwszą dawką. Współczynniki zmienności wartości AUC linagliptyny w obrębie wyników pacjenta i między pacjentami były niewielkie (odpowiednio 12,6% i 28,5%). Ze względu na zależność wiązania linagliptyny z DPP-4 od stężenia, farmakokinetyka linagliptyny przy ekspozycji całkowitej nie jest liniowa; w rzeczywistości wartość całkowitego stężenia linagliptyny w osoczu (AUC) zwiększała się w sposób mniej niż proporcjonalnie zależny od dawki, natomiast AUC niezwiązanego leku wzrasta w sposób zależny od dawki. Farmakokinetyka linagliptyny była na ogół podobna u osób zdrowych oraz u pacjentów z cukrzycą typu 2.

#### *Wchłanianie*

Bezwzględna biodostępność linagliptyny wynosi około 30%. Jednoczesne podanie linagliptyny z posiłkiem bogatym w tłuszcze powodowało wydłużenie czasu do wystąpienia  $C_{max}$  o 2 godziny oraz zmniejszenie wartości  $C_{max}$  o 15%, ale nie obserwowano wpływu na wartość  $AUC_{0-72 \text{ godz}}$ . Nie oczekuje się klinicznie znaczącego wpływu zmian wartości  $C_{max}$  i  $T_{max}$ , stąd linagliptynę można podawać z pokarmem lub bez pokarmu.

#### *Dystrybucja*

W wyniku wiązania z tkankami średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym po podaniu dożylnym pojedynczej dawki 5 mg linagliptyny zdrowym osobom wynosi około 1 110 litrów, co wskazuje na znaczny stopień dystrybucji linagliptyny do tkanek. Wiązanie linagliptyny z białkami osocza zależy od stężenia, zmniejszając się z około 99% przy stężeniu 1 nmol/l do 75-89% przy stężeniu  $\geq 30$  nmol/l, co odzwierciedla wysycanie wiązania z DPP-4 wraz ze wzrostem stężenia linagliptyny. W dużych stężeniach, gdy DPP-4 było w pełni wysyczone, 70-80% linagliptyny wiązało się z innymi białkami osocza niż DPP-4, stąd 20-30% pozostawało w osoczu w stanie niezwiązanym.

#### *Metabolizm*

Po doustnym podaniu 10 mg [ $^{14}C$ ] linagliptyny około 5% radioaktywności zostało wydalone z moczem. Metabolizm odgrywa podrzędną rolę w eliminacji linagliptyny. Wykryto jeden główny metabolit o względnej ekspozycji stanowiącej 13,3% ekspozycji linagliptyny w stanie stacjonarnym, przy czym stwierdzono, że metabolit ten był nieaktywny farmakologicznie i dlatego nie wpływał na aktywność osocзовą linagliptyny jako inhibitora DPP-4.

#### *Eliminacja*

Po doustnym podaniu zdrowym osobom dawki [ $^{14}C$ ] linagliptyny około 85% podanej radioaktywności było wydalone z kałem (80%) lub moczem (5%) w ciągu 4 dni od podania dawki. Klirens nerkowy w stanie stacjonarnym wynosił około 70 ml/min.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

W stanie stacjonarnym ekspozycja na linagliptynę u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek była porównywalna z osobami zdrowymi. W przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek obserwowano umiarkowane zwiększenie ekspozycji o około 1,7 raza w porównaniu z grupą kontrolną. Ekspozycja u pacjentów z cukrzycą typu 2 i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek była około 1,4 raza większa niż u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których czynność nerek była prawidłowa. Przewidywane wartości AUC dla linagliptyny w stanie stacjonarnym u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wskazywały ekspozycję porównywalną do ekspozycji u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Ponadto nie oczekuje się eliminacji linagliptyny w wyniku hemodializy lub dializy otrzewnowej, w stopniu znaczącym terapeutycznie.

Nie jest konieczne dostosowywanie dawki linagliptyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W związku z tym w przypadku zaprzestania stosowania produktu leczniczego Jentaduet z powodu zaburzeń czynności nerek można kontynuować przyjmowanie linagliptyny w oddzielnej tabletkie w tej samej całkowitej dawce dobowej wynoszącej 5 mg.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów, u których występowały łagodne, umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności wątroby (według klasyfikacji Childa-Pugha), średnie wartości AUC i  $C_{max}$  dla linagliptyny po wielokrotnym podaniu dawek po 5 mg linagliptyny były podobne do wartości z odpowiednio dobranych grup kontrolnych złożonych ze zdrowych osób.

#### *Wskaźnik masy ciała (BMI)*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań I fazy i II fazy stwierdzono, że wskaźnik masy ciała nie wywiera klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. Badania kliniczne przed uzyskaniem pozwolenia na dopuszczenie do obrotu były przeprowadzane u osób o BMI do 40 kg/m<sup>2</sup>.

#### *Płeć*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań fazy I i fazy II stwierdzono, że płeć nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny.

#### *Osoby w podeszłym wieku*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych z badań I fazy i II fazy stwierdzono, że wiek nie wywiera klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę linagliptyny. U pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 80 lat; najstarszy pacjent miał 78 lat) stężenia linagliptyny w osoczu były porównywalne ze stężeniami u młodszych osób. Badano także minimalne stężenia linagliptyny u pacjentów w podeszłym wieku (wiek  $\geq 70$  lat) z cukrzycą typu 2 w 24-tygodniowym badaniu III fazy. Stężenia linagliptyny w tym badaniu mieściły się w zakresie wartości zaobserwowanych wcześniej u młodszych pacjentów z cukrzycą typu 2.

#### *Dzieci i młodzież*

W pediatrycznym badaniu fazy 2 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę linagliptyny w dawce 1 mg i 5 mg u dzieci i młodzieży w wieku od  $\geq 10$  do  $< 18$  lat z cukrzycą typu 2. Zaobserwowane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne były takie same jak u dorosłych uczestników. Dawka 5 mg linagliptyny wykazywała większą skuteczność niż dawka 1 mg w odniesieniu do hamowania DPP-4 przy minimalnym stężeniu (72% w porównaniu z 32%;  $p = 0,0050$ ) i numerycznie większą redukcję skorygowanej średniej zmiany od wartości początkowej HbA<sub>1c</sub> (-0,63% w porównaniu z -0,48%, różnica nieznamienna). Ze względu na ograniczony charakter tego zestawienia danych wyniki należy interpretować z zachowaniem ostrożności.

W badaniu fazy III z udziałem dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2 badano farmakokinetykę i farmakodynamikę (zmiana wartości HbA<sub>1c</sub> od punktu początkowego) linagliptyny w dawce 5 mg. Obserwowana zależność ekspozycja-odpowiedź była ogólnie porównywalna u dzieci i młodzieży oraz pacjentów dorosłych; niemniej oszacowano, że u dzieci działanie leku jest słabsze. Podanie doustne linagliptyny skutkowało ekspozycją w zakresie obserwowanym u dorosłych pacjentów. Obserwowana średnia geometryczna stężeń minimalnych i średnia geometryczna stężeń w stanie stacjonarnym po 1,5 godziny od podania (co stanowi stężenie poza maksymalnym stężeniem  $T_{max}$ ) wynosiła odpowiednio 4,30 nmol/l i 12,6 nmol/l. Odpowiadające temu stężenia w osoczu u dorosłych pacjentów wynosiły 6,04 nmol/l i 15,1 nmol/l.

#### *Rasa*

Rasa nie wpływa w oczywisty sposób na stężenia linagliptyny w osoczu, co stwierdzono na podstawie złożonej analizy dostępnych danych farmakokinetycznych obejmujących pacjentów rasy białej oraz pochodzenia latynoskiego, afrykańskiego i azjatyckiego. Ponadto stwierdzono podobieństwo farmakokinetycznych parametrów linagliptyny w dedykowanych badaniach I fazy u osób zdrowych z Japonii i Chin oraz u osób zdrowych rasy białej oraz Afroamerykanów z cukrzycą typu 2.

## Metformina

### *Wchłanianie*

Po doustnym podaniu metforminy  $T_{max}$  występuje po 2,5 godzinach. U osób zdrowych całkowita biodostępność po podaniu tabletki 500 mg lub 850 mg metforminy chlorowodoru sięga 50-60. Około 20-30% dawki doustnej jest wydalane z kałem w stanie niezmienionym.

Po podaniu doustnym absorpcja metforminy chlorowodoru może ulec wysyceniu i nie jest całkowita. Uważa się, że farmakokinetyka wchłaniania metforminy chlorowodoru jest nieliniowa.

W przypadku zwykle stosowanych dawek metforminy chlorowodoru i schematów dawkowania stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym występuje w ciągu 24 do 48 godzin i zwykle jest mniejsze niż 1 µg/ml. W kontrolowanych badaniach klinicznych maksymalne stężenie metforminy chlorowodoru w osoczu ( $C_{max}$ ) nie przekraczało 5 µg/ml, nawet po zastosowaniu dawek maksymalnych.

Pokarm zmniejsza i nieznacznie opóźnia wchłanianie metforminy chlorowodoru. Po podaniu dawki 850 mg metforminy chlorowodoru obserwowano o 40% mniejsze stężenie maksymalne w osoczu, o 25% mniejszą powierzchnię pod krzywą (AUC) oraz wydłużenie o 35 minut czasu wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu. Kliniczne znaczenie tych zmian jest nieznane.

### *Dystrybucja*

Metformina w nieznacznym stopniu wiąże się z białkami osocza. Metforminy chlorowodorek przenika do erytrocytów. Maksymalne stężenie leku we krwi jest mniejsze niż w osoczu i występuje mniej więcej w tym samym czasie. Krwinki czerwone stanowią prawdopodobnie drugi kompartment dystrybucji metforminy. Średnia objętość dystrybucji ( $V_d$ ) wynosi 63-276 l.

### *Metabolizm*

Metforminy chlorowodorek jest wydalany z moczem w postaci niezmienionej. Nie zidentyfikowano żadnych metabolitów metforminy u ludzi.

### *Eliminacja*

Klirens nerkowy metforminy chlorowodoru wynosi > 400 ml/min, co wskazuje, iż metforminy chlorowodorek jest wydalany w wyniku przesączania kłębuszkowego i wydzielania kanalikowego. Po podaniu doustnym pozorny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi około 6,5 godziny. W zaburzeniach czynności nerek klirens nerkowy jest zmniejszony proporcjonalnie do klirensu kreatyniny, w związku z tym okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony. Prowadzi to do zwiększenia stężenia metforminy chlorowodoru w osoczu.

### *Dzieci i młodzież*

Badanie dawki pojedynczej: po podaniu pojedynczych dawek 500 mg metforminy chlorowodoru profil farmakokinetyczny u dzieci i młodzieży był podobny do profilu farmakokinetycznego obserwowanego u zdrowych dorosłych.

Badanie dawki wielokrotnej: dane pochodzą z jednego badania. Po podaniu dawek wielokrotnych 500 mg dwa razy na dobę przez 7 dni u dzieci i młodzieży maksymalne stężenia w osoczu ( $C_{max}$ ) i ekspozycja ogólnoustrojowa (AUC<sub>0-t</sub>) były zmniejszone odpowiednio o około 33% i 40% w porównaniu z dorosłymi z cukrzycą, którzy przyjmowali wielokrotne dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 14 dni. Ze względu na to, że dawka jest dostosowywana indywidualnie na podstawie kontroli glikemii, powyższe obserwacje mają ograniczone znaczenie kliniczne.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Linagliptyna i metformina

W badaniach toksyczności ogólnej na szczurach trwających do 13 tygodni podawano jednocześnie linagliptynę i metforminę. Zmniejszenie przyrostu masy ciała było jedyną obserwowaną interakcją linagliptyny i metforminy. Nie obserwowano innych dodatkowych toksyczności spowodowanych

przez linagliptynę i metforminę stosowanych w skojarzeniu, przy ekspozycji (AUC) odpowiednio do 2 i 23 razy większej od ekspozycji u ludzi.

Badanie rozwoju w okresie embrionalno-płodowym u ciężarnych samic szczura nie wykazało działania teratogennego przypisywanego linagliptynie i metforminie podawanych w skojarzeniu, przy ekspozycji (AUC) odpowiednio do 4 i 30 razy większej od ekspozycji u ludzi.

#### Linagliptyna

U myszy i szczurów, którym wielokrotnie podawano dawki linagliptyny ponad 300 razy przewyższające dawki podawane ludziom, docelowymi narządami działań toksycznych są głównie wątroba, nerki i przewód pokarmowy.

U szczurów obserwowano wpływ na narządy rozrodcze, tarczycę oraz narządy limfatyczne przy ekspozycji ponad 1 500 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka. U psów przy średnich dawkach obserwowano silne reakcje pseudoalergiczne, w następstwie których dochodziło do zmian sercowo-naczyniowych; uznano je za specyficzne dla psów. U makaków jawańskich przy ekspozycji ponad 450 razy większej od ekspozycji u człowieka docelowymi narządami działań toksycznych były wątroba, nerki, żołądek, narządy rozrodcze, gruczoły, śledziona oraz węzły chłonne.

U małp tych przy ekspozycji ponad 100 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka dochodziło głównie do podrażnienia żołądka.

Linagliptyna i jej główny metabolit nie wykazują potencjalnego działania genotoksycznego.

Trwające 2 lata badania karcynogenności dawek doustnych na szczurach i myszach nie dostarczyły żadnych dowodów na karcynogenność u szczurów ani u samców myszy. Uznaje się, że znacząco częstsze występowanie chłoniaka złośliwego tylko u samic myszy po zastosowaniu największej dawki (>200 razy przekraczającej ekspozycję u człowieka) nie ma zastosowania w przypadku ludzi (wyjaśnienie: zjawisko bez związku z terapią, wynikające z wysoce zmiennego występowania w populacji podstawowej). Na podstawie tych badań nie ma powodów do obaw o działania karcynogenne u ludzi.

Największą dawkę, po której nie stwierdza się działań niepożądanych (NOAEL) na płodność, wczesny rozwój embrionalny oraz działania teratogennego u szczurów, określono na poziomie ponad 900 razy wyższym niż ekspozycja u człowieka. Wartość NOAEL dotycząca działań toksycznych na matkę, zarodek, płód i potomstwo szczurów była 49 razy większa niż ekspozycja u człowieka. U królików nie obserwowano działań teratogennych w stężeniach > 1 000 razy większych niż ekspozycja u człowieka. U królików wyznaczono wartość NOAEL dotyczącą toksyczności dla zarodka i płodu 78 razy większą niż ekspozycja u człowieka, a wartość NOAEL dotyczącą toksyczności dla matki była 2,1 raza większa niż ekspozycja u człowieka. Stąd uznano, że wpływ linagliptyny na reprodukcję w wyniku ekspozycji ludzi na dawki terapeutyczne jest mało prawdopodobny.

#### Metformina

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Arginina

Kopowidon

Magnezu stearynian

Skrobia kukurydziana

Krzemionka koloidalna bezwodna

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Glikol propylenowy

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

Otoczka tabletki

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Glikol propylenowy

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Blister

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

- Wielkości opakowań po 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 i 120 × 1 tabletek powlekanych oraz opakowania zbiorcze zawierające 120 (2 opakowania po 60 × 1), 180 (2 opakowania po 90 × 1), 180 (3 opakowania po 60 × 1) i 200 (2 opakowania po 100 × 1) tabletek powlekanych w blisterach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze, składających się z folii aluminiowej pokrywającej oraz uformowanej folii z PVC/polichlorotrifluoroetyleny/PVC.
- Butelka z polietylenu dużej gęstości (HDPE) z plastikową zakrętką i foliową plombą (z laminatu z folii polietylenowej i aluminiowej) oraz krzemionkowym środkiem osuszającym w żelu. Wielkości opakowań po 14, 60 i 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Jentaducto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane

EU/1/12/780/001 (10 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/002 (14 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/003 (28 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/004 (30 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/005 (56 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/006 (60 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/007 (84 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/008 (90 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/009 (98 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/010 (100 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/011 (120 × 1 tabletka powlekana)  
EU/1/12/780/012 (14 tabletek powlekanych, butelka)  
EU/1/12/780/013 (60 tabletek powlekanych, butelka)  
EU/1/12/780/014 (180 tabletek powlekanych, butelka)  
EU/1/12/780/029 (120 (2 × 60 × 1) tabletek powlekanych)  
EU/1/12/780/030 (180 (2 × 90 × 1) tabletek powlekanych)  
EU/1/12/780/031 (200 (2 × 100 × 1) tabletek powlekanych)  
EU/1/12/780/035 (180 (3 × 60 × 1) tabletek powlekanych)

### Jentaducto 2,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 lipca 2012  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane  
linagliptyna/metforminy chlorowodorek

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodorku

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 × 1 tabletka powlekana  
14 × 1 tabletka powlekana  
28 × 1 tabletka powlekana  
30 × 1 tabletka powlekana  
56 × 1 tabletka powlekana  
60 × 1 tabletka powlekana  
84 × 1 tabletka powlekana  
90 × 1 tabletka powlekana  
98 × 1 tabletka powlekana  
100 × 1 tabletka powlekana  
120 × 1 tabletka powlekana

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentaduet 2,5 mg/850 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletki  
linagliptyna/metformina·HCl

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****OPAKOWANIE ZBIORCZE –OPAKOWANIE POŚREDNIE BEZ BLUE BOX –  
2,5 mg/850 mg TABLETKI POWLEKANE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane  
linagliptyna/metforminy chlorowodorek

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 × 1 tabletka powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

90 × 1 tabletka powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

100 × 1 tabletka powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE – OPAKOWANE PRZEZROCZYSTĄ FOLIĄ –  
ZAWIERAJĄCE BLUE BOX – 2,5 mg/850 mg TABLETKI POWLEKANE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane  
linagliptyna/metforminy chlorowodorek

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodorku.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 60 × 1 tabletka powlekana  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 90 × 1 tabletka powlekana  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 100 × 1 tabletka powlekana  
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, każde zawiera 60 × 1 tabletka powlekana

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jentaduet 2,5 mg/850 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****TEKTUROWE PUDEŁKO NA BLISTRY****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane  
linagliptyna/metforminy chlorowodorek

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1 000 mg metforminy chlorowodoru

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 × 1 tabletka powlekana  
14 × 1 tabletka powlekana  
28 × 1 tabletka powlekana  
30 × 1 tabletka powlekana  
56 × 1 tabletka powlekana  
60 × 1 tabletka powlekana  
84 × 1 tabletka powlekana  
90 × 1 tabletka powlekana  
98 × 1 tabletka powlekana  
100 × 1 tabletka powlekana  
120 × 1 tabletka powlekana

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletki  
linagliptyna/metformina·HCl

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Boehringer Ingelheim (Logo)

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

**4. NUMER SERII**

Lot:

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****OPAKOWANIE ZBIORCZE – OPAKOWANIE POŚREDNIE BEZ BLUE BOX –  
2,5 mg/1 000 mg TABLETKI POWLEKANE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane  
linagliptyna/metforminy chlorowodorek

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1 000 mg metforminy chlorowodoru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH****4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

60 × 1 tabletka powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

90 × 1 tabletka powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

100 × 1 tabletka powlekana. Wchodzi w skład opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawane osobno.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE ZBIORCZE – OPAKOWANE PRZEZROCYSTĄ FOLIĄ –  
ZAWIERAJĄCE BLUE BOX – 2,5 mg/1 000 mg TABLETKI POWLEKANE**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane  
linagliptyna/metforminy chlorowodorek

### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1 000 mg metforminy chlorowodoru.

### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 60 × 1 tabletka powlekana  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 90 × 1 tabletka powlekana  
Opakowanie zbiorcze zawierające 2 opakowania, każde zawiera 100 × 1 tabletka powlekana  
Opakowanie zbiorcze zawierające 3 opakowania, każde zawiera 60 × 1 tabletka powlekana

### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
I BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA – BUTELKA HDPE (PUNKT 17  
I 18 DOTYCZY TYLKO PUDEŁKA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentadueto 2,5 mg/850 mg tabletki powlekane  
linagliptyna/metforminy chlorowodorek

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
180 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/780/012 14 tabletek powlekanych  
EU/1/12/780/013 60 tabletek powlekanych  
EU/1/12/780/014 180 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentaduetto 2,5 mg/850 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
I BEZPOŚREDNICH**

**ZEWNĘTRZNE TEKTUROWE PUDEŁKO I ETYKIETA – BUTELKA HDPE (PUNKT 17  
I 18 DOTYCZY TYLKO PUDEŁKA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jentadueto 2,5 mg/1 000 mg tabletki powlekane  
linagliptyna/metforminy chlorowodorek

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletka zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1 000 mg metforminy chlorowodoru

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

14 tabletek powlekanych  
60 tabletek powlekanych  
180 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/12/780/026 14 tabletek powlekanych  
EU/1/12/780/027 60 tabletek powlekanych  
EU/1/12/780/028 180 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Jentaduetto 2,5 mg/1 000 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

**Jentaduetto 2,5 mg / 850 mg tabletki powlekane**  
**Jentaduetto 2,5 mg / 1 000 mg tabletki powlekane**  
linagliptyna/metforminy chlorowodorek

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Jentaduetto i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jentaduetto
3. Jak przyjmować lek Jentaduetto
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Jentaduetto
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Jentaduetto i w jakim celu się go stosuje**

Nazwa tabletki to Jentaduetto. Tabletki zawierają dwie różne substancje czynne: linagliptynę i metforminę.

- Linagliptyna należy do grupy leków nazywanych inhibitorami DPP-4 (inhibitory dipeptydylopeptydazy 4).
- Metformina należy do grupy leków nazywanych biguanidami.

#### **Sposób działania leku Jentaduetto**

Obydwie substancje czynne działają wspólnie w celu kontrolowania stężenia cukru we krwi u dorosłych pacjentów z cukrzycą, zwaną cukrzycą typu 2. Lek ten, stosowany razem z dietą i aktywnością fizyczną, pomaga zwiększyć stężenie i skuteczność działania insuliny po posiłku i zmniejsza stężenie cukru wytwarzanego przez organizm.

Lek ten może być stosowany sam lub z niektórymi innymi lekami przeciwcukrzycowymi, takimi jak pochodne sulfonilomocznika, empagliflozyna lub insulina.

#### **Co to jest cukrzyca typu 2?**

Cukrzyca typu 2 to choroba, w której organizm nie wytwarza wystarczającej ilości insuliny, a insulina wytwarzana przez organizm nie działa tak, jak powinna. Organizm może również wytwarzać zbyt wiele cukru. Wówczas cukier (glukoza) gromadzi się we krwi. Może to prowadzić do ciężkich problemów medycznych, takich jak choroby serca, choroby nerek, ślepota i amputacja.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Jentaduetto**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Jentaduetto**

- jeśli pacjent ma uczulenie na linagliptynę lub metforminę, lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek.

- jeśli u pacjenta występuje niewyrównana cukrzyca, na przykład ciężka hiperglikemia (wysokie stężenie glukozy we krwi), nudności, wymioty, biegunka, zmniejszenie masy ciała, kwasica mleczanowa (patrz „Ryzyko kwasicy mleczanowej” poniżej) lub kwasica ketonowa. Kwasica ketonowa to choroba, w przypadku której substancje nazywane ciałami ketonowymi kumulują się we krwi i która może doprowadzić do cukrzycowego stanu przedśpiączkowego. Do objawów należą ból brzucha, szybki i głęboki oddech, senność lub nietypowy owocowy zapach z ust.
- jeśli u pacjenta wystąpił kiedykolwiek cukrzycowy stan przedśpiączkowy.
- jeśli u pacjenta wystąpiło ciężkie zakażenie, takie jak zakażenie płuc, oskrzeli lub nerek. Ciężkie zakażenia mogą doprowadzić do zaburzeń czynności nerek, co może narazić pacjenta na ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- jeśli pacjent utracił dużo wody z organizmu (odwodnienie), np. z powodu długotrwałej lub ciężkiej biegunki, albo jeżeli wymiotował kilka razy z rzędu. Odwodnienie może doprowadzić do zaburzeń czynności nerek, co może narazić pacjenta na ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- jeśli pacjent jest leczony z powodu ostrej niewydolności serca lub u pacjenta ostatnio wystąpił atak serca, występują ciężkie zaburzenia krążenia (takie jak wstrząs) lub ma trudności w oddychaniu. Może to doprowadzić do niewystarczającego zaopatrzenia tkanek w tlen, co może narazić pacjenta na ryzyko wystąpienia kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).
- jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby.
- jeśli pacjent nadużywa alkoholu, codziennie lub tylko od czasu do czasu, (patrz punkt „Stosowanie leku Jentadueto z alkoholem”).

Nie należy przyjmować leku Jentadueto, jeśli wystąpiła u pacjenta którakolwiek z okoliczności wymienionych w powyższych punktach. W razie wątpliwości przed przyjęciem tego leku należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Jentadueto należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką:

- jeśli pacjent ma cukrzycę typu 1 (organizm pacjenta nie wytwarza insuliny). Nie należy stosować leku Jentadueto w leczeniu tej choroby.
- jeśli pacjent przyjmuje insulinę lub lek przeciwcukrzycowy o nazwie „pochodna sulfonilomocznika”, lekarz może chcieć zmniejszyć dawkę insuliny lub pochodnej sulfonilomocznika w przypadku przyjmowania jednego z tych leków razem z lekiem Jentadueto, aby zapobiec wystąpieniu niskiego stężenia cukru we krwi (hipoglikemia).
- jeśli u pacjenta występuje lub występowała w przeszłości choroba trzustki.

Jeżeli u pacjenta wystąpią objawy ostrego zapalenia trzustki, takie jak uporczywy, ciężki ból brzucha, należy skontaktować się z lekarzem.

Jeśli u pacjenta pojawią się pęcherze na skórze, może to być objaw choroby określanej jako pemfigoid pęcherzowy. Lekarz może zalecić pacjentowi przerwanie przyjmowania leku Jentadueto.

W przypadku wątpliwości, czy którekolwiek z powyższych ostrzeżeń dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Jentadueto należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Cukrzycowe problemy skórne to powszechnie występujące powikłania cukrzycy. Należy przestrzegać zaleceń dotyczących pielęgnacji skóry i stóp przekazanych przez lekarza lub pielęgniarkę.

### **Ryzyko kwasicy mleczanowej**

Lek Jentadueto może wywołać bardzo rzadkie, ale bardzo ciężkie działanie niepożądane nazywane kwasicą mleczanową, zwłaszcza jeśli pacjent ma zaburzenia czynności nerek. Ryzyko kwasicy mleczanowej zwiększa się w przypadku niewyrównanej cukrzycy, ciężkiego zakażenia, długotrwałego głodzenia lub spożywania alkoholu, odwodnienia (patrz dokładniejsze informacje poniżej), zaburzeń

czynności wątroby oraz wszelkich stanów chorobowych, w których jakaś część ciała jest niewystarczająco zaopatrywana w tlen (takich jak ostre ciężkie choroby serca). Jeśli którakolwiek z powyższych okoliczności odnosi się do pacjenta, należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

**Należy zaprzestać czasowo przyjmowania leku Jentaduetu, jeśli u pacjenta występuje stan chorobowy, który może wiązać się z odwodnieniem** (znaczną utratą wody z organizmu), taki jak ciężkie wymioty, biegunka, gorączka, narażenie na wysoką temperaturę lub jeśli pacjent pije mniej płynów niż zwykle. Należy zwrócić się do lekarza o dokładniejsze instrukcje.

**Należy zaprzestać przyjmowania leku Jentaduetu i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów kwasicy mleczanowej,** bowiem stan ten może doprowadzić do śpiączki.

Objawy kwasicy mleczanowej obejmują:

- wymioty,
- ból brzucha,
- skurcze mięśni,
- ogólnie złe samopoczucie w połączeniu z silnym zmęczeniem,
- trudności z oddychaniem,
- zmniejszenie temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

**Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji, jeśli:**

- u pacjenta występuje genetycznie odziedziczona choroba wpływająca na mitochondria (wytworzące energię struktury w komórkach), taka jak zespół MELAS (encefalopatia mitochondrialna, miopatia, kwasica mleczanowa i incydenty podobne do udarów, ang. mitochondrial encephalopathy, myopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) lub odziedziczona po matce cukrzyca i głuchota (MIDD, ang. maternal inherited diabetes and deafness).
- u pacjenta po rozpoczęciu stosowania metforminy wystąpił którykolwiek z poniższych objawów: drgawki, pogorszenie zdolności poznawczych, trudności w poruszaniu ciała, objawy wskazujące na uszkodzenie nerwów (np. ból lub drętwienie), migrena i głuchota.

Kwasica mleczanowa jest nagłym stanem zagrażającym życiu, w którym jest konieczne natychmiastowe leczenie w szpitalu.

Jeśli pacjent ma mieć duży zabieg chirurgiczny, nie może stosować leku Jentaduetu podczas zabiegu i przez pewien czas po nim. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Jentaduetu.

Podczas leczenia lekiem Jentaduetu lekarz będzie kontrolować czynność nerek pacjenta przynajmniej raz na rok lub częściej, jeśli pacjent jest w podeszłym wieku i (lub) ma pogarszającą się czynność nerek.

### **Dzieci i młodzież**

Ten lek nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Lek nie jest skuteczny u dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat. Nie wiadomo, czy ten lek jest bezpieczny i skuteczny w przypadku stosowania u dzieci w wieku poniżej 10 lat.

### **Lek Jentaduetu a inne leki**

Jeśli pacjent będzie miał wstrzyknięty do krwiobiegu środek kontrastowy zawierający jod, na przykład w celu badania rentgenowskiego lub tomografii komputerowej, musi przerwać przyjmowanie leku Jentaduetu przed lub najpóźniej w momencie takiego wstrzyknięcia. Lekarz zdecyduje, kiedy pacjent musi przerwać i wznowić leczenie lekiem Jentaduetu.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. U pacjenta może być konieczna częstsza

kontrola stężenia glukozy we krwi i ocena czynności nerek lub modyfikacja dawki leku Jentaduetu przez lekarza. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o stosowaniu następujących leków:

- leki zwiększające wytwarzanie moczu (moczopędne).
- leki stosowane w leczeniu bólu i stanu zapalnego (NLPZ i inhibitory COX-2, takie jak ibuprofen i celekoksyb).
- pewne leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi (inhibitory ACE i antagoniści receptora angiotensyny II).
- leki, które mogą zmieniać stężenie metforminy we krwi, szczególnie w przypadku pacjentów z obniżoną czynnością nerek (takie jak werapamil, ryfampicyna, cymetydyna, dolutegrawir, ranolazyna, trimetoprym, wandetanib, izawukonazol, kryzotynib, olaparyb).
- karbamazepina, fenobarbital lub fenytoina. Leki te mogą być stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) lub przewlekłego bólu.
- ryfampicyna. Jest to antybiotyk stosowany w leczeniu zakażeń, takich jak gruźlica.
- leki stosowane w leczeniu chorób zapalnych, takich jak astma i zapalenie stawów (kortykosteroidy).
- leki rozszerzające oskrzela (beta-sympatykomimetyki) stosowane w leczeniu astmy oskrzelowej.
- leki zawierające alkohol.

### **Stosowanie leku Jentaduetu z alkoholem**

Należy unikać spożywania nadmiernych ilości alkoholu podczas przyjmowania leku Jentaduetu, bowiem może to zwiększyć ryzyko kwasicy mleczanowej (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”).

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Leku Jentaduetu nie należy stosować w okresie ciąży. Nie wiadomo, czy ten lek jest szkodliwy dla nienarodzonego dziecka.

Metformina przenika do mleka kobiecego w niewielkich ilościach. Nie wiadomo, czy linagliptyna przenika do mleka kobiecego. Należy powiedzieć lekarzowi, jeżeli kobieta chce karmić piersią i jednocześnie przyjmować ten lek.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Jentaduetu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże przyjmowanie leku Jentaduetu w skojarzeniu z lekami z grupy pochodnych sulfonilomocznika lub z insuliną może być przyczyną zbyt małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii), co może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn lub pracy wykonywanej bez mocnego oparcia dla nóg.

## **3. Jak przyjmować lek Jentaduetu**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Jaką dawkę przyjmować**

Ilość leku Jentaduetu, którą pacjent ma przyjmować, różni się w zależności od stanu zdrowia pacjenta oraz od aktualnie przyjmowanych przez pacjenta dawek metforminy i (lub) oddzielnych tabletek linagliptyny i tabletek metforminy. Lekarz dokładnie powie, jaką dawkę tego leku pacjent ma przyjmować.

### **Jak przyjmować ten lek**

- jedna tabletka doustnie dwa razy na dobę w dawce przepisanej przez lekarza.
- z posiłkami w celu zmniejszenia możliwości podrażnienia żołądka.

Nie należy przekraczać maksymalnej zalecanej dawki dobowej: 5 mg linagliptyny i 2 000 mg metforminy chlorowodoru.

Lek Jentaduetto należy przyjmować tak długo jak zaleci lekarz, aby uzyskać długotrwałą kontrolę stężenia cukru we krwi. Lekarz może zalecić stosowanie tego leku razem z innym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym lub insuliną. Wszystkie leki należy stosować zgodnie z zaleceniami lekarza, aby uzyskać jak najlepszy wynik leczenia.

Podczas leczenia lekiem Jentaduetto należy nadal przestrzegać diety i pamiętać, aby spożycie węglowodanów było równomierne w ciągu dnia. Pacjenci z nadwagą powinni nadal przestrzegać zalecanej diety niskoenergetycznej. Jest mało prawdopodobne, aby stosowanie wyłącznie tego leku doprowadziło do nieprawidłowo małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). W przypadku jednoczesnego przyjmowania leku Jentaduetto z pochodną sulfonilomocznika lub z insuliną może dojść do nadmiernego zmniejszenia stężenia cukru we krwi. Lekarz może wówczas zmniejszyć dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Jentaduetto**

W razie przyjęcia większej niż zalecana liczby tabletek leku Jentaduetto, u pacjenta może wystąpić kwasica mleczanowa. Objawy kwasicy mleczanowej mogą być nieswoiste, takie jak nudności lub silne wymioty, ból brzucha ze skurczami mięśni, złe samopoczucie ogólne z silnym zmęczeniem oraz zaburzenia oddychania. Dalszymi objawami są spadek temperatury ciała i spowolnienie akcji serca.

**W razie wystąpienia takich objawów u pacjenta konieczne może być natychmiastowe leczenie szpitalne, ponieważ kwasica mleczanowa może prowadzić do śpiączki. Należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego leku i od razu skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem (patrz punkt 2). Należy zabrać ze sobą opakowanie leku.**

### **Pominięcie przyjęcia leku Jentaduetto**

Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę leku, powinien ją przyjąć niezwłocznie po przypomnieniu sobie o tym. Jednak jeśli zbliża się pora przyjęcia kolejnej dawki leku, to nie należy przyjmować dawki pominiętej. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Nigdy nie należy przyjmować dwóch dawek leku o tej samej porze (rano lub wieczorem).

### **Przerwanie przyjmowania leku Jentaduetto**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Jentaduetto, jeśli nie zdecyduje o tym lekarz. Leczenie ma na celu kontrolę stężenia cukru we krwi.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Niektóre objawy wymagają natychmiastowej pomocy lekarskiej**

Należy przerwać przyjmowanie leku Jentaduetto i natychmiast skontaktować się z lekarzem w przypadku wystąpienia następujących objawów spowodowanych małym stężeniem cukru we krwi (hipoglikemia): drżenie, pocenie się, niepokój, niewyraźne widzenie, mrowienie ust, bladeść, zmiany nastroju lub splątanie. Hipoglikemia (częstość występowania: bardzo często; może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) jest znanym działaniem niepożądanym skojarzonego leczenia lekiem Jentaduetto z pochodną sulfonilomocznika oraz skojarzonego leczenia lekiem Jentaduetto z insuliną.

Lek Jentaduetto może bardzo rzadko powodować (może wystąpić u maksymalnie 1 pacjenta na 10 000) wystąpienie bardzo ciężkiego działania niepożądanego określanego jako kwasica mleczanowa (patrz punkt „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). Jeżeli wystąpi ona u pacjenta, należy **przerwać przyjmowanie leku Jentaduetto i natychmiast skontaktować się z lekarzem lub najbliższym szpitalem**, gdyż kwasica mleczanowa może doprowadzić do śpiączki.

U niektórych pacjentów występowało zapalenie trzustki (zapalenie trzustki; częstość występowania rzadko, występuje u nie więcej niż 1 na 1 000 osób).

Należy ZAPRZESTAĆ przyjmowania leku Jentaduetto i natychmiast skontaktować się z lekarzem w razie wystąpienia któregośkolwiek z wymienionych poniżej ciężkich działań niepożądanych:

- Silny i uporczywy ból brzucha (w okolicy żołądka), który może promieniować do pleców, jak również mdłości i wymioty, ponieważ mogą to być objawy zapalenia trzustki.

#### **Inne działania niepożądane leku Jentaduetto obejmują:**

U niektórych pacjentów występowały reakcje alergiczne (częstość występowania rzadko), które mogą być ciężkie, w tym świszczący oddech i zadyszka (nadreaktywność oskrzeli, częstość występowania niezbyt często; może wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób). U niektórych pacjentów występowała wysypka (częstość występowania niezbyt często), pokrzywka (pokrzywka; częstość występowania rzadko) i obrzęk twarzy, warg, języka i gardła, które mogą powodować trudności z oddychaniem lub przełykaniem (obrzęk naczynioruchowy; częstość występowania rzadko). Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek z wyżej wymienionych oznak choroby należy przerwać stosowanie leku Jentaduetto i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Lekarz może przepisać lek stosowany w leczeniu reakcji alergicznej i przepisać inny lek stosowany w leczeniu cukrzycy.

Podczas przyjmowania leku Jentaduetto u niektórych pacjentów wystąpiły następujące działania niepożądane:

- Często (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób): biegunka, zwiększenie aktywności enzymu (lipazy) we krwi, nudności
- Niezbyt często: zapalenie nosa lub gardła (zapalenie nosogardła), kaszel, utrata apetytu (zmniejszenie apetytu), wymioty, zwiększona aktywność enzymu we krwi (amylazy), swędzenie (świąd)
- Rzadko: powstawanie pęcherzy na skórze (pemfigoid pęcherzowy)

U niektórych pacjentów wystąpiły następujące działania niepożądane podczas stosowania leku Jentaduetto z insuliną:

- Niezbyt często: zaburzenia czynności wątroby, zaparcie

#### **Działania niepożądane podczas przyjmowania samej metforminy, które nie zostały opisane dla leku Jentaduetto:**

- Bardzo często: ból brzucha.
- Często (występują u nie więcej niż 1 na 10 osób): metaliczny smak w ustach (zaburzenia smaku), zmniejszone lub niskie stężenie witaminy B12 we krwi (objawami mogą być skrajne zmęczenie (wyczerpanie), bolesny i czerwony język (zapalenie języka), mrowienie (parestezje) lub błądź lub zażółcenie skóry). Lekarz może zlecić wykonanie pewnych badań w celu ustalenia przyczyny tych objawów, ponieważ niektóre z nich mogą być również spowodowane cukrzycą lub innymi niepowiązanymi przyczynami zdrowotnymi.
- Bardzo rzadko (występują u więcej niż 1 na 10 000 osób): zapalenie wątroby (choroba wątroby), reakcje skórne takie jak zaczerwienienie skóry (rumień).

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Jentaduet

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze, butelce i pudełku po: Termin ważności: (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli opakowanie zostało uszkodzone lub widoczne są ślady ingerencji.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Jentaduet

- Substancjami czynnymi leku są linagliptyna i metforminy chlorowodorek.
- Każda tabletki powlekana leku Jentaduet 2,5 mg/850 mg zawiera 2,5 mg linagliptyny i 850 mg metforminy chlorowodoru.
- Każda tabletki powlekana leku Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg zawiera 2,5 mg linagliptyny i 1 000 mg metforminy chlorowodoru.
- Pozostałe składniki to:
  - Rdzeń tabletki: arginina, kopowidon, magnezu stearynian, skrobia kukurydziana, krzemionka koloidalna bezwodna.
  - Otoczka tabletki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), talk, glikol propylenowy. Tabletki powlekane leku Jentaduet 2,5 mg/850 mg zawierają ponadto żelaza tlenek czerwony (E172) i żelaza tlenek żółty (E172). Tabletki powlekane leku Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg zawierają ponadto żelaza tlenek czerwony (E172).

### Jak wygląda lek Jentaduet i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane (tabletki) leku Jentaduet 2,5 mg/850 mg są owalne, obustronnie wypukłe, barwy jasnopomarańczowej z wytłoczonym napisem „D2/850” po jednej stronie i logo firmy Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

Tabletki powlekane (tabletki) leku Jentaduet 2,5 mg/1 000 mg są owalne, obustronnie wypukłe, barwy jasnoróżowej z wytłoczonym napisem „D2/1 000” po jednej stronie i logo firmy Boehringer Ingelheim po drugiej stronie.

Lek Jentaduet jest dostępny w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze zawierających 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1, 84 × 1, 90 × 1, 98 × 1, 100 × 1 i 120 × 1 tabletek powlekanych oraz opakowaniach zbiorczych zawierających 120 × 1 (2 opakowania po 60 × 1), 180 × 1 (2 opakowania po 90 × 1), 180 × 1 (3 opakowania po 60 × 1) i 200 × 1 (2 opakowania po 100 × 1) tabletek powlekanych.

Lek Jentaduet jest również dostępny w plastikowych butelkach z plastikową zakrętką i krzemionkowym środkiem osuszającym w żelu. Butelki zawierają 14, 60 lub 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie w danym kraju.

**Podmiot odpowiedzialny**

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

**Wytwórca**

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

Dragenopharm Apotheker Püschl GmbH  
Göllstraße 1  
84529 Tittmoning  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.