

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Komprevo 2,5 mg/850 mg potahované tablety

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

Komprevo 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

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

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta přípravku Komprevo 2,5 mg/1000 mg obsahuje 6,84 mg laktosy (jako monohydrát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Komprevo 2,5 mg/850 mg jsou světle oranžové, podlouhlé, bikonvexní, potahované tablety o tloušťce $7,15 \pm 0,2$ mm, délce $19,0 \pm 0,3$ mm a šířce $8,8 \pm 0,3$ mm.

Komprevo 2,5 mg/1000 mg jsou světle růžové, podlouhlé, bikonvexní, potahované tablety o tloušťce $7,05 \pm 0,2$ mm, délce $21,0 \pm 0,3$ mm a šířce $9,7 \pm 0,3$ mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Komprevo je indikován u dospělých s diabetem mellitem 2. typu jako přídatná léčba k dietě a tělesnému cvičení pro zlepšení kontroly glykemie:

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Dávku protihyperglykemické léčby přípravkem Komprevo je nutno stanovit individuálně podle pacientova aktuálního režimu, účinnosti a snášenlivosti, aniž by byla překročena maximální

doporučená denní dávka 5 mg linagliptinu a 2000 mg metformin-hydrochloridu.

Pacienti nedostatečně kontrolovaní maximální tolerovanou dávkou metforminu v monoterapii

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

Pacienti převádění ze současného užívání linagliptinu a metforminu

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

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

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

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

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

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

Zvláštní populace

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

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

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

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

Tabulka 1 Dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin

GFR ml/min	Metformin	Linagliptin
60-89	Maximální denní dávka je 3000 mg. V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.	Žádná úprava dávky
45-59	Maximální denní dávka je 2000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.	Žádná úprava dávky
30-44	Maximální denní dávka je 1000 mg. Úvodní dávkou je nejvýše polovina	Žádná úprava dávky

	maximální dávky.	
< 30	Metformin je kontraindikován.	Žádná úprava dávky

Porucha funkce jater

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

Pediatrická populace

V klinickém hodnocení nebyla u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 17 let stanovena účinnost (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Léčba linagliptinem se proto u dětí a dospívajících nedoporučuje.

Linagliptin nebyl zkoumán u pediatrických pacientů ve věku do 10 let.

Způsob podání

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

Všichni pacienti mají pokračovat v dietě s odpovídajícím rozložením příjmu sacharidů v průběhu dne.

Pacienti s nadváhou mají pokračovat v dietě s omezením příjmu energie.

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Přípravek Komprevo nemá být podáván u pacientů s diabetem 1. typu.

Hypoglykemie

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

Deriváty sulfonylmočoviny a inzulinu jsou známy tím, že způsobují hypoglykemii. Proto se doporučuje opatrnost, pokud je přípravek Komprevo užíván v kombinaci s derivátem sulfonylmočoviny a/nebo inzulinem. Lze zvážit snížení dávky derivátu sulfonylmočoviny nebo inzulinu (viz bod 4.2).

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

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorepiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci

metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

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

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

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

Pacienti se známými nebo suspektními mitochondriálními onemocněními

U pacientů se známými mitochondriálními onemocněními, jako je syndrom mitochondriální encefalopatie s laktátovou acidózou a epizodami podobnými cévní mozkové příhodě (MELAS) a maternálně dědičný diabetes a hluchota (MIDD), se metformin nedoporučuje vzhledem k riziku exacerbace laktátové acidózy a neurologických komplikací, jež mohou vést ke zhoršení onemocnění. Pokud se po užití metforminu objeví známky a příznaky poukazující na syndrom MELAS nebo MIDD, je třeba léčbu metforminem okamžitě ukončit a neprodleně provést diagnostické hodnocení.

Podávání jódových kontrastních látek

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

Renální funkce

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

Srdeční funkce

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

Operace

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

Starší pacienti

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

Změna klinického stavu pacientů s dříve kontrolovaným diabetem 2. typu

Protože přípravek Komprevo obsahuje metformin, má být pacient s diabetem 2. typu dříve dobře kontrolovaným přípravkem Komprevo, u kterého se vyvíjí laboratorní abnormality nebo klinické onemocnění (zejména nejasné a špatně definované onemocnění), okamžitě vyšetřen za účelem

vyloučení ketoacidózy nebo laktátové acidózy. Vyšetření má zahrnovat sérové elektrolyty a ketolátky, hladinu glukosy v krvi, a pokud je to indikováno, pH krve, laktát, pyruvát a hladinu metforminu. Pokud se zjistí jakákoliv forma acidózy, je nutno ihned přerušit podávání přípravku Komprevo a zahájit další vhodná nápravná opatření.

Akutní pankreatitida

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

Bulózní pemfígoïd

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

Vitamin B12

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

Přípravek Komprevo 2,5 mg/1000 mg potahované tablety obsahuje laktosu.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Linagliptin

Hodnocení interakcí in vitro

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

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

Hodnocení interakcí in vivo

Účinky dalších léčivých přípravků na linagliptin

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

Metformin:

Opakované podávání metformin-hydrochloridu v dávce 850 mg třikrát denně současně s linagliptinem

v dávce 10 mg jednou denně nevedlo u zdravých jedinců ke klinicky významné změně farmakokinetiky linagliptinu.

Deriváty sulfonylmočoviny:

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

Ritonavir:

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

Rifampicin:

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

Účinky linagliptinu na jiné léčivé přípravky

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

Metformin:

Opakované podávání linagliptinu v dávce 10 mg denně současně s 850 mg metformin-hydrochloridu, který je substrátem OCT, nemělo žádný významný účinek na farmakokinetiku metforminu u zdravých jedinců. Proto není linagliptin inhibítozem transportu zprostředkovaného OCT.

Deriváty sulfonylmočoviny:

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

Digoxin:

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

Warfarin:

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

Simvastatin:

Opakované denní dávky linagliptinu měly u zdravých jedinců minimální účinek na farmakokinetiku simvastatinu, citlivého substrátu CYP3A4, v rovnovážném stavu. Po podávání supratherapeutické dávky 10 mg linagliptinu současně se 40 mg simvastatinu denně po dobu 6 dnů se plazmatická AUC

simvastatinu zvýšila o 34 % a plazmatická $C_{\max}$ o 10 %.

Perorální antikoncepční přípravky:

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

Metformin

Kombinace vyžadující bezpečnostní opatření při podávání

Glukokortikoidy (podávané systémově nebo lokálně), beta-2-agonisté a diuretika mají ze své podstaty hyperglykemickou aktivitu. Pacient o tom má být informován a je třeba provádět častější kontroly hladiny glukosy v krvi, a to zejména na začátku léčby takovými léčivými přípravky. Pokud je to nutné, je třeba upravit dávku léčivých přípravků působících proti hyperglykemii během léčby takovými léčivými přípravky a po jejich vysazení.

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

Transportéry organických kationtů (OCT)

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

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

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

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

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

Jódové kontrastní látky

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

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

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

Přípravek Komprevo se během těhotenství nemá podávat. Pokud pacientka plánuje otěhotnění nebo

pokud otěhotní, je nutno léčbu přípravkem Komprevo přerušit a co nejdříve ji změnit na léčbu inzulinem, aby se snížilo riziko malformací plodu spojené s abnormální hladinou glukosy v krvi.

Kojení

Studie na zvířatech prokázaly vylučování metforminu i linagliptinu do mléka u potkanů v laktaci. U člověka je metformin vylučován do lidského mateřského mléka v malém množství. Není známo, zda je do lidského mateřského mléka vylučován linagliptin. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Komprevo.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

Může dojít k hypoglykémii, když se přípravek Komprevo podává současně s derivátem sulfonfylmočoviny (≥ 1 případ na 10 pacientů).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

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

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a absolutní frekvence výskytu. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit).

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

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

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

[#] Na základě studie kardiiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA), viz také níže

[§] Zjištěné nežádoucí účinky při monoterapii metforminem a které nebyly pozorovány u pacientů užívajících přípravky Komprevo. Další informace naleznete v souhrnu údajů o přípravcích obsahujících metformin

† Viz bod 4.4

¹ Nežádoucí účinky pozorované u kombinace linagliptinu + metforminu s deriváty sulfonfylmočoviny

² Nežádoucí účinky pozorované u kombinace linagliptinu + metforminu s inzulinem

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykemie

V jedné studii byl linagliptin podáván jako přídavná léčba k metforminu s derivátem sulfonfylmočoviny. Když byl linagliptin a metformin podáván v kombinaci s derivátem sulfonfylmočoviny, byla hypoglykemie nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou (linagliptin s metforminem a derivátem sulfonfylmočoviny 23,9 % oproti 16,0 % u placeba s metforminem a derivátem sulfonfylmočoviny).

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

Další nežádoucí účinky

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

Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

Ve studii CARMELINA byla hodnocena kardiovaskulární a renální bezpečnost linagliptinu v porovnání s placebem u pacientů s diabetem 2. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným stávajícím makrovaskulárním nebo renálním onemocněním (viz bod 5.1). Do studie bylo zařazeno 3494 pacientů léčených linagliptinem (5 mg) a 3485 pacientů užívajících placebo. Oba typy léčby byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA_{1c} a na KV rizikové faktory. Celková incidence nežádoucích příhod a závažných nežádoucích účinků byla u pacientů užívajících linagliptin podobná jako u pacientů užívajících placebo. Bezpečnostní údaje z této studie byly ve shodě s dříve známým bezpečnostním profilem linagliptinu.

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

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

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

Pediatrická populace

V klinických hodnoceních u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 17 let s diabetem mellitem 2. typu byl bezpečnostní profil linagliptinu celkově podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému u dospělé populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Linagliptin

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

Metformin

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

Vedení léčby

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii diabetu, kombinace perorálních antidiabetik
ATC kód: A10BD11

Přípravek Komprevo kombinuje dva antidiabetické léčivé přípravky s komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení kontroly glykemie u pacientů s diabetem 2. typu: linagliptin, inhibitor dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4), a metformin-hydrochlorid, zástupce třídy biguanidů.

Linagliptin

Mechanismus účinku

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

Metformin

Mechanismus účinku

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

Metformin-hydrochlorid může působit třemi mechanismy:

- 1) v játrech snížením produkce glukosy inhibicí glukoneogeneze a glykogenolýzy,
- 2) ve svalech zvýšením citlivosti na inzulín, zlepšením periferního vychytávání a využití glukosy,
- 3) ve střevě opožděnou absorpcí glukosy.

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Linagliptin jako přídavná terapie k léčbě metforminem

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

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

Tabulka 3 Parametry glykemie při finální návštěvě (24týdenní studie) pro linagliptin a metformin samostatně i v kombinaci u pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kteří byli nedostatečně kontrolováni dietou a tělesnou aktivitou

	Placebo	Linagliptin 5 mg jednou denně ¹	Metformin HCl 500 mg dvakrát denně	Linagliptin 2,5 mg dvakrát denně ¹ + metformin HCl 500 mg dvakrát denně	Metformin HCl 1000 mg dvakrát denně	Linagliptin 2,5 mg dvakrát denně ¹ + metformin HCl 1000 mg dvakrát denně
HbA_{1c} (%)						
Počet pacientů	n=65	n=135	n=141	n=137	n=138	n=140
Výchozí stav (průměr)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,5	8,7
Změna z výchozího stavu (adjustovaný průměr)	0,1	-0,5	-0,6	-1,2	-1,1	-1,6
Rozdíl proti placebu (adjustovaný průměr) (95% CI)	--	-0,6 (-0,9; -0,3)	-0,8 (-1,0; -0,5)	-1,3 (-1,6; -1,1)	-1,2 (-1,5; -0,9)	-1,7 (-2,0; -1,4)

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

¹ Celková denní dávka linagliptinu se rovná 5 mg

Průměrná snížení HbA_{1c} od výchozího stavu byla obecně výraznější u pacientů s vyššími výchozími hodnotami HbA_{1c}. Účinky na plazmatické lipidy byly obecně neutrální. Pokles tělesné hmotnosti u kombinace linagliptinu a metforminu byl podobný poklesu pozorovanému u metforminu samotného nebo placeba; u pacientů na samotném linagliptinu nenastala od výchozího stavu žádná změna hmotnosti. Výskyt hypoglykemie byl podobný napříč léčebnými skupinami (placebo 1,4 %, linagliptin 5 mg 0 %, metformin 2,1 % a linagliptin 2,5 mg s metforminem dvakrát denně 1,4 %).

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

Linagliptin jako přídavná léčba k terapii kombinací metforminu a derivátu sulfonylmočoviny

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

Linagliptin jako přídavná léčba ke kombinované terapii metforminem a empagliflozinem

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

Linagliptin v kombinaci s metforminem a inzulinem

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

Data o linagliptinu jako přídavné léčbě k metforminu ve srovnání s glimepiridem po 24 měsících

Ve studii srovnávající účinnost a bezpečnost přidání linagliptinu v dávce 5 mg nebo glimepiridu (průměrná dávka 3 mg) u pacientů s nedostatečnou kontrolou glykemie při monoterapii metforminem

byla průměrná snížení HbA_{1c} u linagliptinu -0,16 % (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 7,69 %) a -0,36 % u glimepiridu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 7,69 %), přičemž průměrný léčebný rozdíl byl 0,20 % (97,5% CI: 0,09; 0,299). Výskyt hypoglykemie ve skupině linagliptinu (7,5 %) byl významně nižší než ve skupině glimepiridu (36,1 %). U pacientů léčených linagliptinem došlo k významnému průměrnému snížení tělesné hmotnosti od výchozích hodnot ve srovnání s významným nárůstem tělesné hmotnosti u pacientů léčených glimepiridem (-1,39 *oproti* +1,29 kg).

Linagliptin jako přídavná léčba u starších pacientů (věk ≥ 70 let) s diabetem 2. typu

Účinnost a bezpečnost linagliptinu u starších pacientů (věk ≥ 70 let) s diabetem 2. typu byla hodnocena v dvojité zaslepené studii s trváním 24 týdnů. Pacienti užívali jako již existující léčbu metformin a/nebo derivát sulfonfylmočoviny a/nebo inzulin. Dávkování již existující antidiabetické léčby bylo udržováno stabilní během prvních 12 týdnů, poté byly povoleny úpravy této léčby. Linagliptin vedl k významnému zlepšení HbA_{1c} (-0,64% změna ve srovnání s placebem po 24 týdnech) z průměrného výchozího stavu HbA_{1c} 7,8 %. Ve srovnání s placebem linagliptin také vykázal významné zlepšení hodnot plazmatické glykemie nalačno (FPG). Tělesná hmotnost mezi skupinami se významně nelišila.

V souhrnné analýze pacientů ve vyšším věku (≥ 70 let) s diabetem 2. typu (n=183), kteří užívali metformin a bazální inzulin jako již existující léčbu, linagliptin v kombinaci s metforminem a inzulinem vedl, ve srovnání s placebem v kombinaci s metforminem a inzulinem, k významnému zlepšení hodnot HbA_{1c} s -0,81% (CI: -1,01; -0,61) upravenou průměrnou změnou od výchozího stavu (průměrná výchozí hodnota HbA_{1c} 8,13 %).

Studie kardiovaskulární a renální bezpečnosti linagliptinu (CARMELINA)

CARMELINA byla randomizovaná studie u 6979 pacientů s diabetem 2. typu a se zvýšeným KV rizikem prokázaným makrovaskulárním nebo renálním onemocněním v anamnéze u pacientů léčených linagliptinem v dávce 5 mg (3494) nebo užívajících placebo (3485), které byly přidány ke standardní léčbě cílené na místní standardy HbA_{1c}, na KV rizikové faktory a na renální onemocnění. Hodnocená populace zahrnovala 1211 (17,4 %) pacientů ve věku ≥ 75 let a 4348 (62,3 %) pacientů s poruchou funkce ledvin. Přibližně 19 % populace mělo eGFR ≥ 45 až < 60 ml/min/1,73 m², 28 % populace mělo eGFR ≥ 30 až < 45 ml/min/1,73 m² a 15 % mělo eGFR < 30 ml/min/1,73 m². Průměrná hodnota HbA_{1c} při vstupu do studie byla 8,0 %.

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

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

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

	Linagliptin 5 mg		Placebo		Poměr rizik
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	(95% CI)
Počet pacientů	3494		3485		

Primární KV složený cílový parametr (úmrť z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	434 (12,4)	57,7	420 (12,1)	56,3	1,02 (0,89; 1,17)**
Sekundární renální složený cílový parametr (úmrť z renálních příčin, ESRD, dlouhotrvající pokles eGFR o 40 %)	327 (9,4)	48,9	306 (8,8)	46,6	1,04 (0,89; 1,22)
Celková mortalita	367 (10,5)	46,9	373 (10,7)	48,0	0,98 (0,84; 1,13)
Úmrť z KV příčin	255 (7,3)	32,6	264 (7,6)	34	0,96 (0,81; 1,14)
Hospitalizace z důvodu srdečního selhání	209 (6,0)	27,7	226 (6,5)	30,4	0,90 (0,74; 1,08)

* PY = pacient-roky

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

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

Studie kardiovaskulární bezpečnosti linagliptinu (CAROLINA)

CAROLINA byla randomizovaná studie u 6033 pacientů s diabetem 2. typu s časným nástupem a se zvýšeným KV rizikem nebo zjištěnými komplikacemi, kteří byli léčeni linagliptinem v dávce 5 mg (3023) nebo glimepiridem v dávce 1-4 mg (3010) přidáním ke standardní léčbě (včetně existující léčby metforminem u 83 % pacientů) cílené na místní standardy HbA_{1c} a na KV rizikové faktory. Průměrný věk byl u hodnocené populace 64 roky, přičemž bylo zahrnuto 2030 (34 %) pacientů ve věku ≥ 70 let. Hodnocená populace zahrnovala 2089 (35 %) pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a 1130 (19 %) pacientů s poruchou funkce ledvin a s eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ve výchozím stavu. Průměrný HbA_{1c} byl ve výchozím stavu 7,15 %.

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

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

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

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Poměr rizik (95% CI)
	Počet subjektů (%)	Incidence na 1000 PY*	Počet subjektů (%)	Incidence na 1 000 PY*	
Počet pacientů	3023		3010		

Primární KV složený cílový parametr (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální IM, nefatální CMP)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Celková mortalita	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Úmrtí z KV příčin	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizace z důvodu srdečního selhání	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY = pacient-roky

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

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

Metformin

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) stanovila dlouhodobý přínos intenzivní kontroly hladiny glukosy v krvi u diabetu 2. typu. Analýza výsledků pacientů s nadváhou léčených metforminem po selhání samotné diety ukázala:

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

Pediatrická populace

Klinická účinnost a bezpečnost empagliflozinu v dávce 10 mg s potenciálním zvýšením dávky na 25 mg nebo linagliptinu v dávce 5 mg jednou denně byly zkoumány u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let s diabetem mellitem 2. typu ve dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami (DINAMO) po dobu 26 týdnů a v pokračovacím období sledování bezpečnosti této studie s dvojitě zaslepenou aktivní léčbou po dobu až 52 týdnů. Ve studii podstupovalo 91 % pacientů existující léčbu metforminem jako přídatnou léčbu k dietě a tělesnému cvičení.

Ve výchozím stavu byla průměrná hodnota HbA_{1c} 8,03 %. Při léčbě linagliptinem v dávce 5 mg nedošlo k významnému zlepšení HbA_{1c}. Po 26 týdnech činil léčebný rozdíl v upravené průměrné změně hodnoty HbA_{1c} mezi linagliptinem a placebem -0,34 % (95% CI -0,99; 0,30; $p = 0,2935$). Upravená průměrná změna hodnoty HbA_{1c} oproti výchozímu stavu byla 0,33 % u pacientů léčených linagliptinem a 0,68 % u pacientů, jimž bylo podáváno placebo (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Studie bioekvivalence u zdravých jedinců ukázaly, že kombinované tablety přípravku Komprevo (linagliptin/metformin-hydrochlorid) jsou bioekvivalentní současnému podávání linagliptinu a metformin-hydrochloridu v tabletách samostatně.

Podávání přípravku Komprevo 2,5 mg/1000 mg s jídlem nemělo za následek žádnou změnu v celkové expozici linagliptinu. U metforminu nenastala žádná změna AUC, nicméně průměrné vrcholové koncentrace metforminu v séru při podávání s jídlem poklesly o 18 %. Ve stavu sytosti bylo pozorováno zpoždění času dosažení vrcholových koncentrací metforminu v séru o 2 hodiny. Není pravděpodobné, že by tyto změny byly klinicky významné.

Následující informace odráží farmakokinetické vlastnosti jednotlivých léčivých látek přípravku Komprevo.

Linagliptin

Farmakokinetika linagliptinu byla rozsáhle prozkoumána u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem 2. typu. Po perorálním podání dávky 5 mg zdravým dobrovolníkům nebo pacientům se linagliptin rychle vstřebal, vrcholová plazmatická koncentrace (medián T_{max}) se objevila za 1,5 hodiny po podání dávky.

Koncentrace linagliptinu v plazmě klesá trifázicky s dlouhým terminálním poločasem (terminální poločas linagliptinu delší než 100 hodin), což je dáno zejména saturabilní těsnou vazbou linagliptinu na DPP-4, a nepřispívá k akumulaci léčivé látky. Jak bylo zjištěno při perorálním podávání opakovaných dávek 5 mg linagliptinu, efektivní poločas pro akumulaci linagliptinu je přibližně 12 hodin. Při podávání 5 mg linagliptinu jednou denně je plazmatických koncentrací rovnovážného stavu dosaženo třetí dávkou. Plazmatická AUC linagliptinu se zvýšila přibližně o 33 % po 5mg dávkách v rovnovážném stavu ve srovnání s první dávkou. Intraindividuální, respektive interindividuální koeficienty variace AUC linagliptinu byly malé (12,6 %, respektive 28,5 %). Vzhledem k vazbě linagliptinu na DPP-4, která je závislá na koncentraci, není farmakokinetika linagliptinu na základě celkové expozice lineární. Ve skutečnosti se celková plazmatická AUC linagliptinu zvýšila méně než úměrně dávce, zatímco nevázaná AUC se zvýšila zhruba úměrně dávce. Farmakokinetika linagliptinu se obecně podobala u zdravých jedinců a u pacientů s diabetem 2. typu.

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

Po perorální dávce 10 mg [^{14}C] linagliptinu bylo přibližně 5 % radioaktivity vyloučeno močí. Metabolismus hraje v eliminaci linagliptinu podřadnou roli. Byl detekován jeden hlavní metabolit s relativní expozicí 13,3 % linagliptinu v rovnovážném stavu, který byl farmakologicky neaktivní, a proto nepřispívá k inhibiční aktivitě linagliptinu na DPP-4 v plazmě.

Eliminace

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

Porucha funkce ledvin

Expozice linagliptinu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin byla za podmínek rovnovážného stavu srovnatelná se zdravými jedinci. Při středně těžké poruše funkce ledvin bylo pozorováno střední zvýšení expozice, a to asi 1,7krát ve srovnání s kontrolou. Expozice u pacientů s diabetem mellitem

2. typu se závažným stupněm renální insuficience byla zvýšena asi 1,4krát ve srovnání s pacienty s diabetem mellitem 2. typu s normální funkcí ledvin. Predikce AUC linagliptinu za rovnovážného stavu u pacientů v terminálním stadiu renálního selhání svědčily o expozici srovnatelné s expozicí u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin. Vedle toho se neočekává, že by linagliptin byl odstraňován ve významném stupni hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Není doporučena žádná úprava dávky linagliptinu u pacientů s poruchou funkce ledvin; proto lze pokračovat v podávání linagliptinu ve formě jednosložkové tablety ve stejné celkové denní dávce 5 mg, pokud je podávání přípravku Komprevo přerušeno z důvodu zjištěné poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater

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

Index tělesné hmotnosti (BMI)

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

Pohlaví

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

Starší pacienti

Věk neměl klinicky významný účinek na farmakokinetiku linagliptinu podle údajů z populační farmakokinetické analýzy fáze I a fáze II. Starší jedinci (65 až 80 let, nejstarší pacient byl ve věku 78 let) měli srovnatelné plazmatické koncentrace linagliptinu ve srovnání s mladšími jedinci. Minimální koncentrace linagliptinu byly měřeny také u pacientů ve vyšším věku (věk ≥ 70 let) s diabetem 2. typu ve studii fáze III s trváním 24 týdnů. Koncentrace linagliptinu v této studii byly v rozmezí hodnot pozorovaných dříve u mladších pacientů s diabetem 2. typu.

Pediatrická populace

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

Pediatrická studie fáze III zkoumala farmakokinetiku a farmakodynamiku (změna hodnoty HbA_{1c} oproti výchozímu stavu) linagliptinu v dávce 5 mg u dětí a dospívajících ve věku od 10 do 17 let s diabetem mellitem 2. typu. Zjištěný vztah expozice-odpověď byl u pediatrických a dospělých pacientů obecně srovnatelný, avšak s menším odhadovaným účinkem léku u dětí. Perorální podávání linagliptinu vedlo k expozici v rozsahu zjištěném u dospělých pacientů. Hodnoty zjištěného geometrického průměru minimálních koncentrací a geometrického průměru koncentrací za 1,5 hodiny po podání (který představuje koncentraci blízkou $t_{\max}$) v ustáleném stavu byly 4,30 nmol/l, resp. 12,6 nmol/l. Odpovídající plazmatické koncentrace u dospělých pacientů činily 6,04 nmol/l a 15,1 nmol/l.

Rasa

Rasa neměla žádný zjevný účinek na plazmatické koncentrace linagliptinu na podkladě souhrnné analýzy dostupných farmakokinetických údajů, včetně pacientů bělochů a pacientů hispánského, afrického a asijského původu. Vedle toho byly farmakokinetické charakteristiky linagliptinu podobné ve specifických studiích fáze I u zdravých jedinců Japonců, Číňanů a bělochů i u pacientů s diabetem mellitem 2. typu afroamerického původu.

Metformin

Absorpce

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

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

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

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

Distribuce

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

Biotransformace

Metformin-hydrochlorid se vylučuje v nezměněné formě močí. U člověka nebyly identifikovány žádné metabolity.

Eliminace

Renální clearance metformin-hydrochloridu je >400 ml/min, což svědčí o tom, že je metformin-hydrochlorid vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorální dávce je zjevný terminální eliminační poločas přibližně 6,5 hodiny. Při poruše funkce ledvin klesá renální clearance úměrně poklesu clearance kreatininu, a eliminační poločas se tudíž prodlužuje, což vede ke zvýšení hladin metformin-hydrochloridu v plazmě.

Pediatrická populace

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Linagliptin plus metformin

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

Studie embryofetálního vývoje u březích potkanů nesvědčila o teratogenním účinku, který by se dal přičíst současnému podávání linagliptinu a metforminu při úrovních expozice s AUC až do 4násobku a 30násobku expozice u člověka.

Linagliptin

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

U potkanů byly pozorovány účinky na reprodukční orgány, štítnou žlázu a lymfoidní orgány při více než 1500násobku expozice u člověka. Při středních dávkách byly pozorovány u psů silné pseudoalergické reakce druhotně způsobující kardiovaskulární změny, které byly považovány za specifické pro psy. Játra, ledviny, žaludek, reprodukční orgány, brzlík, slezina a lymfatické uzliny byly cílovými orgány toxicity u opic makaka jávského při více než 450násobku expozice u člověka. Při více než 100násobku expozice u člověka byla hlavním nálezem u těchto opic iritace žaludku.

Linagliptin a jeho hlavní metabolit nevykázaly genotoxický potenciál.

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

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

Metformin

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

arginin
kukuřičný škrob
kopovidon
koloidní bezvodý oxid křemičitý
magnesium-stearát (E470b)

Komprevo 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Potah tablety

hypromelosa 2910 (E464)
oxid titaničitý (E171)
magnesium-stearát (E470b)
glycerol (E422)
makrogol 6000 (E1521)
žlutý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Komprevo 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

Potah tablety

monohydrát laktosy

hypromelosa 2910 (E464)

oxid titaničitý (E171)

triacetin

žlutý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Komprevo 2,5 mg/850 mg potahované tablety

30 měsíců

Komprevo 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

18 měsíců

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Komprevo 2,5 mg/850 mg potahované tablety

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Komprevo 2,5 mg/1000 mg potahované tablety

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC//Al blistry v krabičce obsahující 60 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC

1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.

Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Komprevo 2,5 mg/850 mg: 18/092/25-C

Komprevo 2,5 mg/1000 mg: 18/093/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 9. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

15. 9. 2026