

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Glyxambi 10 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Glyxambi 25 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Glyxambi 10 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εμπραγλιφλοζίνης και 5 mg λιναγλιπτίνης.

Glyxambi 25 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg εμπραγλιφλοζίνης και 5 mg λιναγλιπτίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Glyxambi 10 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ωχροκίτρινα, επίπεδα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σχήματος τριγωνικού τόξου με λοξοτμημένα άκρα. Η μία πλευρά φέρει εγχάραξη με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim, ενώ η άλλη πλευρά φέρει εγχάραξη «10/5» (διαστάσεις δισκίου: 8 mm κάθε πλευρά).

Glyxambi 25 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτού ροζ χρώματος, επίπεδα, επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, σχήματος τριγωνικού τόξου με λοξοτμημένα άκρα. Η μία πλευρά φέρει εγχάραξη με το σύμβολο της εταιρείας Boehringer Ingelheim, ενώ η άλλη πλευρά φέρει εγχάραξη «25/5» (διαστάσεις δισκίου: 8 mm κάθε πλευρά).

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Glyxambi, συνδυασμός σταθερής δόσης εμπραγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης, ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2:

- προκειμένου να βελτιωθεί ο γλυκαιμικός έλεγχος όταν η μετφορμίνη ή/και η σουλφονουρία (SU) και ένα από τα μεμονωμένα συστατικά του Glyxambi δεν παρέχουν επαρκή γλυκαιμικό έλεγχο,
- όταν έχει ήδη χορηγηθεί αγωγή με τον ελεύθερο συνδυασμό εμπραγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης.

(Βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4, 4.5 και 5.1 για διαθέσιμα δεδομένα στους συνδυασμούς που μελετήθηκαν)

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg εμπαγλιφλοζίνης συν 5 mg λιναγλιπτίνης) άπαξ ημερησίως.

Σε ασθενείς που ανέχονται αυτή τη δόση έναρξης και απαιτείται πρόσθετος γλυκαιμικός έλεγχος, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg εμπαγλιφλοζίνης συν 5 mg λιναγλιπτίνης) άπαξ ημερησίως.

Όταν το Glyxambi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη, η δόση μετφορμίνης θα πρέπει να συνεχιστεί.

Όταν το Glyxambi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μια σουλφονουλουρία ή με ινσουλίνη, μπορεί να εξεταστεί η χρήση μικρότερης δόσης σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

Οι ασθενείς που αλλάζουν από εμπαγλιφλοζίνη (είτε 10 mg είτε 25 mg ημερήσια δόση) και λιναγλιπτίνη (5 mg ημερήσια δόση) σε Glyxambi θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια ημερήσια δόση εμπαγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης στον συνδυασμό σταθερής δόσης όπως στα ξεχωριστά δισκία.

### Δόσεις που παραλείφθηκαν

Εάν παραλειφθεί μια δόση, και απομένουν 12 ώρες ή περισσότερο έως την επόμενη δόση, αυτή θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις τη θυμηθεί ο ασθενής. Η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί τη συνήθη ώρα. Εάν παραλειφθεί μια δόση, και απομένουν λιγότερο από 12 ώρες έως την επόμενη δόση, η δόση θα πρέπει να παραλειφθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί τη συνήθη ώρα. Δεν θα πρέπει να λαμβάνεται διπλή δόση για να αναπληρωθεί μια δόση που ξεχάστηκε.

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου ως προσθήκη στην καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή, πρέπει να χρησιμοποιείται δόση 10 mg εμπαγλιφλοζίνης μία φορά την ημέρα σε ασθενείς με eGFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (βλ. Πίνακα 1). Επειδή η αποτελεσματικότητα της εμπαγλιφλοζίνης στη μείωση της γλυκαιμίας είναι μειωμένη σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και πιθανώς ανύπαρκτη σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία, εάν απαιτείται περαιτέρω γλυκαιμικός έλεγχος, θα πρέπει να εξεταστεί η προσθήκη άλλων αντιυπεργλυκαιμικών παραγόντων.

Για συστάσεις προσαρμογής της δόσης ανάλογα με τον eGFR ή την CrCl ανατρέξτε στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Συστάσεις προσαρμογής της δόσης<sup>α</sup>

eGFR [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ] ή CrCl [ml/min]	Εμπαγλιφλοζίνη	Λιναγλιπτίνη
≥60	Ξεκινήστε με 10 mg.  Σε ασθενείς που ανέχονται τα 10 mg και απαιτούν πρόσθετο γλυκαιμικό έλεγχο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 25 mg.	5 mg  Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη λιναγλιπτίνη.
45 έως <60	Ξεκινήστε με 10 mg. <sup>β</sup>  Συνεχίστε με 10 mg σε ασθενείς που παίρνουν ήδη εμπαγλιφλοζίνη.	
30 έως <45	Ξεκινήστε με 10 mg. <sup>β</sup>  Συνεχίστε με 10 mg σε ασθενείς που παίρνουν ήδη εμπαγλιφλοζίνη. <sup>β</sup>	
<30	Δεν συνιστάται η χρήση εμπαγλιφλοζίνης.	

<sup>α</sup> Βλ. παραγράφους 4.4, 4.8, 5.1 και 5.2

<sup>β</sup> ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τεκμηριωμένη καρδιαγγειακή νόσο

Το Glyxambi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD) ή σε ασθενείς σε νεφρική διύλιση, καθώς δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα σχετικά με την εμπαγλιφλοζίνη που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4, 5.1 και 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία.

Η έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη αυξάνεται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία και η θεραπευτική εμπειρία σε τέτοιους ασθενείς είναι περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.2). Ως εκ τούτου, το Glyxambi δεν συνιστάται για χρήση σε αυτόν τον πληθυσμό.

### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία. Ωστόσο, η νεφρική λειτουργία και ο κίνδυνος μείωσης όγκου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Βάσει της πολύ περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω, δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με το Glyxambi σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Glyxambi σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία Glyxambi προορίζονται για από του στόματος χρήση και μπορούν να ληφθούν με ή χωρίς γεύμα οποιαδήποτε στιγμή της ημέρας σε τακτικά διαστήματα. Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με νερό.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες, σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT2), σε οποιονδήποτε άλλο αναστολέα διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Διαβητική κετοξέωση

Σπάνιες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης (ΔΚΟ), συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων απειλητικών για τη ζωή και θανατηφόρων, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αναστολείς SGLT2, συμπεριλαμβανομένης της εμπαγλιφλοζίνης. Σε έναν αριθμό περιπτώσεων, η εκδήλωση της πάθησης ήταν άτυπη με μόνο μέτρια αυξημένες τιμές γλυκόζης του αίματος, κάτω των 14 mmol/L (250 mg/dL). Δεν είναι γνωστό εάν η ΔΚΟ είναι πιθανότερο να εκδηλωθεί με υψηλότερες δόσεις εμπαγλιφλοζίνης.

Ο κίνδυνος ΔΚΟ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην περίπτωση μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ναυτία, έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος, υπερβολική δίψα, δυσκολία στην αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη κόπωση ή υπνηλία. Οι ασθενείς θα πρέπει να εκτιμηθούν για κετοξέωση αμέσως εάν εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα, ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης αίματος.

Σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει υποψία ή έχει γίνει διάγνωση ΔΚΟ, η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται για μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις ή οξείες σοβαρές ιατρικές παθήσεις. Στην περίπτωση των ασθενών αυτών συνιστάται η παρακολούθηση των κετονών και δη μέσω του αίματος παρά μέσω των ούρων. Μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη αφού οι τιμές των κετονών έχουν ομαλοποιηθεί και η κατάσταση του ασθενούς έχει σταθεροποιηθεί.

Πριν την έναρξη της εμπαγλιφλοζίνης, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να προδιαθέτουν για κετοξέωση.

Στους ασθενείς που μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ΔΚΟ περιλαμβάνονται ασθενείς με χαμηλή λειτουργική εφεδρεία β-κυττάρων (π.χ. ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με χαμηλό επίπεδο C-πεπτιδίου ή λανθάνοντα αυτοάνοσο διαβήτη ενηλίκων (*LADA*) ή ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας), ασθενείς σε συνθήκες που οδηγούν σε περιορισμένη πρόσληψη τροφής ή βαριά αφυδάτωση, ασθενείς για τους οποίους οι δόσεις ινσουλίνης είναι μειωμένες και ασθενείς με αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη λόγω οξείας πάθησης, εγχείρησης ή κατάχρησης αλκοόλ. Οι αναστολείς SGLT2 θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς.

Δε συνιστάται η επανέναρξη θεραπείας με αναστολέα SGLT2 σε ασθενείς που εμφάνισαν προηγουμένως ΔΚΟ κατά τη θεραπεία με αναστολείς SGLT2, εκτός εάν ένας ξεκάθαρος εκλυτικός παράγοντας έχει αναγνωρισθεί και υποχωρήσει.

Το Glyxambi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Τα

δεδομένα από ένα πρόγραμμα κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 έδειξαν αυξημένη εμφάνιση ΔΚΟ με συχνή συχνότητα σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg ως επικουρική της ινσουλίνης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

### Νεφρική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με eGFR κάτω από 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή CrCl < 60 mL/min, η ημερήσια δόση της εμπαγλιφλοζίνης/λιναγλιπτίνης περιορίζεται στα 10 mg/5 mg (βλ. παράγραφο 4.2). Η εμπαγλιφλοζίνη/λιναγλιπτίνη δεν συνιστάται όταν το eGFR είναι κάτω από 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή η CrCl είναι κάτω από 30 mL/min. Η εμπαγλιφλοζίνη/λιναγλιπτίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ESRD ή σε ασθενείς σε νεφρική διύλιση. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2).

### Παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας

Συνιστάται αξιολόγηση της νεφρικής λειτουργίας ως εξής:

- πριν από την έναρξη της εμπαγλιφλοζίνης/λιναγλιπτίνης και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, δηλ. τουλάχιστον ετησίως (βλ. παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2).
- πριν από την έναρξη οποιουδήποτε συγχορηγούμενου φαρμακευτικού προϊόντος που ενδέχεται να έχει αρνητική επίδραση στη νεφρική λειτουργία.

### Ηπατική βλάβη

Περιστατικά ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί με εμπαγλιφλοζίνη σε κλινικές δοκιμές. Δεν έχει ωστόσο τεκμηριωθεί αιτιολογική σχέση μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και ηπατικής βλάβης.

### Αυξημένος αιματοκρίτης

Παρατηρήθηκε αυξημένος αιματοκρίτης με τη θεραπεία εμπαγλιφλοζίνης (βλ. παράγραφο 4.8).

### Χρόνια νεφρική νόσος

Υπάρχει εμπειρία με την εμπαγλιφλοζίνη για τη θεραπεία του διαβήτη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (eGFR  $\geq$ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) τόσο με όσο και χωρίς λευκωματινουρία. Οι ασθενείς με λευκωματινουρία μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη.

### Κίνδυνος μείωσης όγκου

Με βάση τον τρόπο δράσης των αναστολέων SGLT-2, η οσμωτική διούρηση που συνοδεύει τη θεραπευτική γλυκοζουρία μπορεί να οδηγήσει σε μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης (βλ. παράγραφο 5.1). Επομένως, συνιστάται προσοχή σε ασθενείς για τους οποίους η επαγόμενη από την εμπαγλιφλοζίνη μείωση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να αποτελέσει κίνδυνο, όπως ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, ασθενείς υπό αντιυπερτασική αγωγή (π.χ. θειαζιδικά και διουρητικά της αγκύλης, βλ. επίσης παράγραφο 4.5) με ιστορικό υπότασης ή ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω.

Σε περίπτωση παθήσεων που μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια υγρών (π.χ. γαστρεντερική νόσο), συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση της κατάστασης όγκου (π.χ. φυσική εξέταση, μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, εργαστηριακές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένου του αιματοκρίτη) και των ηλεκτρολυτών σε ασθενείς που λαμβάνουν εμπαγλιφλοζίνη. Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής της θεραπείας με το Glyxambi έως ότου διορθωθεί η απώλεια υγρών.

## Ηλικιωμένοι

Ένας υψηλότερος κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με μείωση όγκου αναφέρθηκε σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω που έλαβαν αγωγή με εμπαγλιφλοζίνη, ιδιαίτερα στα 25 mg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.8). Επομένως, συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στην πρόσληψη υγρών τους σε περίπτωση συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση όγκου [π.χ. διουρητικά, αναστολείς ACE (AMEA)]. Η θεραπευτική εμπειρία με το Glyxambi σε ασθενείς ηλικίας > 75 ετών είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 85 ετών και άνω. Δε συνιστάται η έναρξη θεραπείας με το Glyxambi σε αυτόν τον πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.2).

## Λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος

Σε κλινικές δοκιμές με το Glyxambi, η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος ήταν συνολικά παρόμοια μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με το Glyxambi και των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με εμπαγλιφλοζίνη ή λιναγλιπτίνη. Οι συχνότητες είναι συγκρίσιμες με τη συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του ουροποιητικού σε κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο δοκιμών διάρκειας 18 έως 24 εβδομάδων, η συνολική συχνότητα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος που αναφέρθηκε ως ανεπιθύμητο συμβάν ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και σε εικονικό φάρμακο και υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (βλ. παράγραφο 4.8). Περιπτώσεις επιπλεγμένων λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας και ουροσήψης μετά την κυκλοφορία στην αγορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη. Πυελονεφρίτιδα και ουροσήψη δεν αναφέρθηκαν από τις κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Glyxambi. Ωστόσο, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσωρινής διακοπής του Glyxambi σε ασθενείς με επιπλεγμένες λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος.

## Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier)

Έχουν αναφερθεί περιστατικά νεκρωτικής περιτονίτιδας του περινέου (γνωστής και ως γάγγραινα του Fournier) μετά την κυκλοφορία στην αγορά, σε γυναίκες και άνδρες ασθενείς που λάμβαναν αναστολείς SGLT2. Πρόκειται για σπάνιο, αλλά σοβαρό και δυνητικά απειλητικό για τη ζωή συμβάν που χρήζει επείγουσας χειρουργικής επέμβασης και θεραπείας με αντιβιοτικά.

Συνιστάται στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια, εάν παρουσιάσουν συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθήματος ή οιδήματος στην περιοχή των γεννητικών οργάνων ή του περινέου σε συνδυασμό με πυρετό ή κακουχία. Να έχετε υπόψη σας ότι ενδέχεται να παρουσιαστεί λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος ή απόστημα του περινέου πριν από τη νεκρωτική περιτονίτιδα. Εάν υπάρχει υπόνοια γάγγραινας του Fournier, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση του Glyxambi και να προγραμματιστεί άμεση θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων αντιβιοτικών και χειρουργικού καθαρισμού).

## Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων

Μια αύξηση των περιστατικών ακρωτηριασμού των κάτω άκρων (που κυρίως αφορούν τα δάκτυλα των ποδιών) παρατηρήθηκε σε μακροχρόνιες κλινικές δοκιμές με έναν άλλο αναστολέα SGLT2. Δεν είναι γνωστό εάν αυτό αποτελεί μια επίδραση της συγκεκριμένης κατηγορίας φαρμάκων. Όπως για όλους τους διαβητικούς ασθενείς, πρέπει να ενημερώνεται ο ασθενής για τη σημασία της προληπτικής φροντίδας ρουτίνας των ποδιών.

### Καρδιακή ανεπάρκεια

Η εμπειρία με εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τάξης I-II κατά την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης (New York Heart Association, NYHA) είναι περιορισμένη και δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές δοκιμές με την εμπαγλιφλοζίνη σε καρδιακή ανεπάρκεια τάξης III-IV κατά NYHA. Στη δοκιμή EMPA-REG OUTCOME, αναφέρθηκε καρδιακή ανεπάρκεια κατά την αρχική εκτίμηση στο 10,1% των ασθενών. Η μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων στους εν λόγω ασθενείς ήταν συνεπής με τον συνολικό πληθυσμό της δοκιμής.

### Εργαστηριακές εξετάσεις ούρων

Λόγω του μηχανισμού δράσης της εμπαγλιφλοζίνης, οι ασθενείς που λαμβάνουν το Glyxambi θα έχουν θετική δοκιμασία ανίχνευσης γλυκόζης ούρων.

### Παρεμβολή στη δοκιμασία 1,5-ανυδρογλυκιτόλης (1,5-AG)

Η παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου με τη δοκιμασία 1,5-AG δεν συνιστάται καθώς οι μετρήσεις της 1,5-AG είναι αναξιόπιστες στην αξιολόγηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς του SGLT2. Συνιστάται η χρήση εναλλακτικών μεθόδων για την παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου.

### Οξεία παγκρεατίτιδα

Η χρήση αναστολέων της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) έχει συσχετιστεί με κίνδυνο εκδήλωσης οξείας παγκρεατίτιδας. Οξεία παγκρεατίτιδα έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λιναγλιπτίνη. Σε μια δοκιμή καρδιαγγειακής και νεφρικής ασφάλειας (CARMELINA) με διάμεση περίοδο παρατήρησης 2,2 έτη, αξιολογημένη οξεία παγκρεατίτιδα αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με λιναγλιπτίνη και στο 0,1% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της οξείας παγκρεατίτιδας.

Εάν υπάρχει υποψία για παγκρεατίτιδα, το Glyxambi θα πρέπει να διακοπεί. Εάν επιβεβαιωθεί η οξεία παγκρεατίτιδα, δεν θα πρέπει να ξεκινήσει ξανά η λήψη του Glyxambi. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας.

### Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές

Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λιναγλιπτίνη. Στη δοκιμή CARMELINA, πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αναφέρθηκε στο 0,2% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με λιναγλιπτίνη και δεν αναφέρθηκε σε κανέναν ασθενή που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Εάν υπάρχει υποψία πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς, το Glyxambi θα πρέπει να διακοπεί.

### Χρήση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία

Η εμπαγλιφλοζίνη και η λιναγλιπτίνη ως μεμονωμένοι φαρμακευτικοί παράγοντες κατέδειξαν συχνότητα εμφάνισης της υπογλυκαιμίας συγκρίσιμη με το εικονικό φάρμακο όταν χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά που δεν είναι γνωστό να προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. μετφορμίνη, θειαζολιδινεδιόνες). Όταν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. σουλφονουλουρίες ή/και ινσουλίνη), η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας για αμφοτέρους τους παράγοντες είναι αυξημένη (βλ. παράγραφο 4.8).

Δεν υπάρχουν στοιχεία για τον υπογλυκαιμικό κίνδυνο του Glyxambi όταν χρησιμοποιείται με ινσουλίνη ή/και σουλφονουλουρία. Ωστόσο, συνιστάται προσοχή όταν το Glyxambi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά. Μείωση της δόσης της σουλφονουλουρίας ή της ινσουλίνης μπορεί να εξεταστεί (βλέπε παράγραφο 4.2 και 4.5).



#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με το Glyxambi και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, τέτοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες. Βάσει των αποτελεσμάτων φαρμακοκινητικών μελετών, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης του Glyxambi όταν συγχωρηγείται με συχνά συνταγογραφούμενα φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από αυτά που αναφέρονται παρακάτω.

##### Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

###### Ινσουλίνη και σουλφονουλourίες

Η ινσουλίνη και οι σουλφονουλourίες μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Επομένως, ενδέχεται να χρειάζεται μικρότερη δόση ινσουλίνης ή σουλφονουλourίας, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας όταν αυτές χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το Glyxambi (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

###### Διουρητικά

Η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να ενισχύσει το διουρητικό αποτέλεσμα των θειαζιδικών και των διουρητικών της αγκύλης και μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αφυδάτωσης και υπότασης (βλ. παράγραφο 4.4).

##### Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

###### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην εμπαγλιφλοζίνη

Η εμπαγλιφλοζίνη απεκκρίνεται κυρίως αμετάβλητη. Ένα μικρό κλάσμα μεταβολίζεται μέσω ουριδίνου 5'-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφερασών (UGT). Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση των αναστολέων UGT στην εμπαγλιφλοζίνη (βλ. παράγραφο 5.2). Η επίδραση της επαγωγής UGT στην εμπαγλιφλοζίνη (π.χ. επαγωγή από ριφαμπικίνη ή φαινοϊίνη) δεν έχει μελετηθεί. Η χορήγηση θεραπείας μαζί με γνωστούς επαγωγείς των ενζύμων UGT δεν συνιστάται λόγω του δυνητικού κινδύνου μειωμένης αποτελεσματικότητας της εμπαγλιφλοζίνης. Εάν πρέπει να συγχωρηγηθεί ένας επαγωγέας αυτών των ενζύμων UGT, ενδείκνυται παρακολούθηση του γλυκαιμικού ελέγχου για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στο Glyxambi.

Η συγχωρήγηση εμπαγλιφλοζίνης με προβενεσίδη, έναν αναστολέα των ενζύμων UGT και του OAT3, οδήγησε σε αύξηση κατά 26% των μέγιστων συγκεντρώσεων πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης ( $C_{max}$ ) και σε μια αύξηση κατά 53% στην περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC). Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Μια μελέτη αλληλεπίδρασης με γεμφιβροζίλη, έναν *in vitro* αναστολέα του OAT3 και των μεταφορέων OATP1B1/1B3, κατέδειξε ότι η  $C_{max}$  εμπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε κατά 15% και η AUC αυξήθηκε κατά 59% μετά από συγχωρήγηση. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η αναστολή των μεταφορέων OATP1B1/1B3 μέσω συγχωρήγησης με ριφαμπικίνη οδήγησε σε μία αύξηση κατά 75% της  $C_{max}$  και σε μια αύξηση κατά 35% της AUC της εμπαγλιφλοζίνης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Μελέτες αλληλεπίδρασης υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης δεν επηρεάστηκε από τη συγχωρήγηση με μετοφομίνη, γλιμεπιρίδη, πιογλιταζόνη, σιταγλιπτίνη, λιναγλιπτίνη, βαρφαρίνη, βεραπαμίλη, ραμπερίλη, σιμβαστατίνη, τορασεμίδη και υδροχλωροθειαζίδη.

### Επιδράσεις εμπαιγλιφλοζίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η εμπαιγλιφλοζίνη μπορεί να αυξήσει τη νεφρική αποβολή λιθίου και τα επίπεδα λιθίου στο αίμα μπορεί να μειωθούν. Η συγκέντρωση λιθίου στον ορό πρέπει να παρακολουθείται πιο συχνά μετά την έναρξη της εμπαιγλιφλοζίνης και τις αλλαγές της δόσης. Παρακαλείστε να παραπέμψετε τον ασθενή στον γιατρό που συνταγογραφεί το λίθιο, προκειμένου να παρακολουθείται η συγκέντρωση λιθίου στον ορό.

Μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές υποδηλώνουν ότι η εμπαιγλιφλοζίνη δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετορμίνης, γλιμεπιρίδης, πιογλιταζόνης, σιταγλιπτίνης, λιναγλιπτίνης, σιμβαστατίνης, βαρφαρίνης, ραμιπρίλης, διγοξίνης, διουρητικών και από του στόματος αντισυλληπτικών.

### Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη λιναγλιπτίνη

Η συγχορήγηση ριφαμπικίνης μείωσε την έκθεση σε λιναγλιπτίνη κατά 40%, υποδηλώνοντας ότι η αποτελεσματικότητα της λιναγλιπτίνης μπορεί να είναι μειωμένη όταν χορηγηθεί σε συνδυασμό με ένα ισχυρό επαγωγέα P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) ή ισοενζύμου CYP3A4 κυτοχρώματος P450 (CYP), ιδιαιτέρως εάν αυτά χορηγούνται μακροπρόθεσμα (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση με άλλους ισχυρούς επαγωγείς της P-gp και του CYP3A4, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η φαινυτοΐνη δεν έχει μελετηθεί.

Η συγχορήγηση εφάπαξ από του στόματος δόσης 5 mg λιναγλιπτίνης και πολλαπλών από του στόματος δόσεων 200 mg ριτοναβίρης, ενός ισχυρού αναστολέα της P-γλυκοπρωτεΐνης και του CYP3A4, αύξησε την AUC και τη C<sub>max</sub> της λιναγλιπτίνης περίπου δύο και τρεις φορές, αντίστοιχα. Οι συγκεντρώσεις της μη συνδεδεμένης ουσίας, οι οποίες είναι συνήθως κάτω του 1% στη θεραπευτική δόση της λιναγλιπτίνης, αυξήθηκαν 4 έως 5 φορές μετά από συγχορήγηση με ριτοναβίρη. Προσομοιώσεις συγκεντρώσεων σταθεροποιημένης κατάστασης της λιναγλιπτίνης στο πλάσμα με και χωρίς ριτοναβίρη έδειξαν ότι η αύξηση στην έκθεση δεν θα συσχετισθεί με αυξημένη συσσώρευση. Αυτές οι μεταβολές στη φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές. Ως εκ τούτου, κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις δεν αναμένονται με άλλους αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης και του CYP3A4.

Μελέτες αλληλεπίδρασης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές υποδηλώνουν ότι η φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης δεν επηρεάστηκε από τη συγχορήγηση με μετορμίνη και γλιβενκλαμίδη.

### Επιδράσεις της λιναγλιπτίνης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η λιναγλιπτίνη είναι ένας ασθενής ανταγωνιστής και ασθενής έως μέτριος με βάση τον μηχανισμό αναστολέας του CYP ισοενζύμου CYP3A4, αλλά δεν αναστέλλει άλλα CYP ισοένζυμα. Δεν είναι επαγωγέας των CYP ισοενζύμων. Η λιναγλιπτίνη είναι υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης και αναστέλλει τη μεταφορά μέσω της P-γλυκοπρωτεΐνης της διγοξίνης με χαμηλή ισχύ.

Η λιναγλιπτίνη δεν είχε κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της μετορμίνης, της γλιβενκλαμίδης, της σιμβαστατίνης, της πιογλιταζόνης, της βαρφαρίνης, της διγοξίνης, της εμπαιγλιφλοζίνης ή των από του στόματος αντισυλληπτικών παρέχοντας *in vivo* ένδειξη χαμηλής τάσης για πρόκληση αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με υποστρώματα των CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp και του οργανικού κατιονικού μεταφορέα (OCT).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση εμπαιγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν καταδείξει ότι η εμπαιγλιφλοζίνη και η λιναγλιπτίνη περνάνε τον πλακούντα κατά την προχωρημένη κύηση αλλά δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις

αναφορικά με την πρόωμη ανάπτυξη του εμβρύου είτε με την εμπαγλιφλοζίνη είτε με τη λιναγλιπτίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Μελέτες σε ζώα με εμπαγλιφλοζίνη έχουν καταδείξει ανεπιθύμητες επιδράσεις στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Glyxambi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα από ανθρώπους σχετικά με την απέκκριση της εμπαγλιφλοζίνης και της λιναγλιπτίνης στο γάλα. Τα διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση της εμπαγλιφλοζίνης και της λιναγλιπτίνης στο γάλα. Ένας κίνδυνος στα νεογέννητα ή τα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Το Glyxambi δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την διάρκεια του θηλασμού.

### Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές σχετικά με την επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα για το Glyxambi ή τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες. Μη κλινικές μελέτες με εμπαγλιφλοζίνη και λιναγλιπτίνη ως μεμονωμένους παράγοντες δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις στη γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

## **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Glyxambi έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να λαμβάνουν προφυλάξεις για την αποφυγή της υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση και τον χειρισμό μηχανημάτων, ιδιαιτέρως όταν το Glyxambi χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι προκαλούν υπογλυκαιμία (π.χ. ινσουλίνη και ανάλογα, σουλφονουλουρίες).

## **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (7,5% με Glyxambi 10 mg εμπαγλιφλοζίνης/5 mg λιναγλιπτίνης και 8,5% με Glyxambi 25 mg εμπαγλιφλοζίνης/5 mg λιναγλιπτίνης) (βλ. Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κετοξέωση (< 0,1%), παγκρεατίτιδα (0,2%), υπερευαισθησία (0,6%) και υπογλυκαιμία (2,4%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Γενικά, το προφίλ ασφάλειας του Glyxambi ήταν συνεπές με τα προφίλ ασφάλειας των μεμονωμένων δραστικών ουσιών (εμπαγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης). Δεν παρατηρήθηκαν επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με το Glyxambi.

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που απεικονίζονται στον παρακάτω πίνακα (βλ. Πίνακα 2) αναγράφονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και βασίζονται στα προφίλ ασφάλειας της μονοθεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη και λιναγλιπτίνη. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1\ 000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10\ 000$  έως  $< 1/1\ 000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10\ 000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα (MedDRA) από τις αναφερόμενες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές Συχνές Συχνές Σπάνιες	Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος <sup>1,*</sup> (συμπεριλαμβανομένης πυελονεφρίτιδας και ουροσήψης) <sup>4</sup> Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων <sup>1,*</sup> Ρινοφαρυγγίτιδα <sup>2</sup> Νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου (γάγγραινα του Fournier) <sup>#</sup>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές Όχι συχνές	Υπερευαισθησία <sup>2</sup> Αγγειοοίδημα <sup>3,4</sup> , κνίδωση <sup>3,4</sup>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές Συχνές Σπάνιες	Υπογλυκαιμία (σε χρήση μαζί με σουλφονουρία ή ινσουλίνη) <sup>*</sup> Δίψα Διαβητική κετοξέωση <sup>4,#</sup>
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές	Μείωση όγκου <sup>1,*</sup> , <sup>β</sup>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Βήχας <sup>2</sup>
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές Όχι συχνές Σπάνιες	Δυσκοιλιότητα Παγκρεατίτιδα <sup>2</sup> Εξέλκωση του στόματος <sup>3</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Συχνές Μη γνωστές	Κνησμός <sup>1</sup> Εξάνθημα <sup>3,4</sup> Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές <sup>2,α</sup>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Αύξηση της ούρησης <sup>1,*</sup> Δυσουρία <sup>1</sup> Διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα <sup>4</sup>
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Αυξημένη αμυλάση <sup>2</sup> Αυξημένη λιπάση <sup>2</sup> Αυξημένος αιματοκρίτης <sup>1,5</sup> Αυξημένα λιπίδια ορού <sup>1,6</sup> Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <sup>1,*</sup>

<sup>1</sup> στοιχεία από την εμπειρία με την εμπαγλιφλοζίνη

<sup>2</sup> στοιχεία από την εμπειρία με τη λιναγλιπτίνη

<sup>3</sup> στοιχεία από την εμπειρία με τη λιναγλιπτίνη μετά την κυκλοφορία στην αγορά

<sup>4</sup> στοιχεία από την εμπειρία με την εμπαγλιφλοζίνη μετά την κυκλοφορία στην αγορά

<sup>5</sup> Οι μέσες αλλαγές από την αρχική τιμή στον αιματοκρίτη ήταν 3,3% και 4,2% για το Glyxambi 10 mg/5 mg και 25 mg/5 mg, αντίστοιχα, σε σύγκριση με 0,2% για το εικονικό φάρμακο. Σε μια κλινική δοκιμή με την εμπαγλιφλοζίνη, οι τιμές αιματοκρίτη επέστρεψαν στις αρχικές τιμές μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 30 ημερών μετά από τη διακοπή της θεραπείας.

<sup>6</sup> Οι μέσες ποσοστιαίες αυξήσεις από την αρχική τιμή για το Glyxambi 10 mg/5 mg και 25 mg/5 mg έναντι του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα, ήταν ολική χοληστερόλη 3,2% και 4,6% έναντι 0,5%, HDL-χοληστερόλη 8,5% και 6,2% έναντι 0,4%, LDL-χοληστερόλη 5,8% και 11,0% έναντι 3,3%, τριγλυκερίδια -0,5% και 3,3% έναντι 6,4%.

<sup>α</sup> Στη δοκιμή CARMELINA (βλ. παράγραφο 5.1), πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αναφέρθηκε στο 0,2% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή με λιναγλιπτίνη και δεν αναφέρθηκε σε κανέναν ασθενή που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

<sup>β</sup> Τα συγκεντρωτικά δεδομένα από δοκιμές της εμπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (όπου οι μισοί από τους ασθενείς είχαν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2) έδειξαν μεγαλύτερη συχνότητα μείωσης όγκου («πολύ συχνή»: 11,4% για την εμπαγλιφλοζίνη έναντι 9,7% για το εικονικό φάρμακο)

- # βλ. παράγραφο 4.4  
\* βλ. υποπάργραφο παρακάτω για πρόσθετες πληροφορίες

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### Υπογλυκαιμία

Σε συγκεντρωτικές κλινικές δοκιμές του Glyxambi σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο σε υπόβαθρο μετφορμίνης, η συχνότητα των υπογλυκαιμικών συμβάντων που αναφέρθηκαν ήταν 2,4%. Η συχνότητα επιβεβαιωμένων υπογλυκαιμικών συμβάντων ήταν χαμηλή (< 1,5%). Δεν υπήρχε αξιοσημείωτη διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διαφορετικές περιεκτικότητες δόσης του Glyxambi σε σύγκριση με τη θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη ή λιναγλιπτίνη.

Ένας ασθενής που έλαβε το Glyxambi εμφάνισε ένα επιβεβαιωμένο (καθορισμένο από τον ερευνητή), μείζον υπογλυκαιμικό συμβάν (που ορίζεται ως συμβάν που χρειάζεται υποστήριξη) στις ελεγχόμενες δοκιμές με ενεργό ή εικονικό φάρμακο (συνολική συχνότητα 0,1%).

Με βάση την εμπειρία με την εμπαγλιφλοζίνη και τη λιναγλιπτίνη, αναμένεται μια αύξηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας με την ταυτόχρονη θεραπεία με ινσουλίνη και/ή σουλφονουλουρία (βλ. παράγραφο 4.4 και πληροφορίες παρακάτω).

### *Υπογλυκαιμία με εμπαγλιφλοζίνη*

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας ήταν εξαρτώμενη από τη θεραπεία υποβάθρου στις αντίστοιχες δοκιμές και ήταν παρόμοια για την εμπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο ως μονοθεραπεία, ως προσθήκη σε μετφορμίνη και ως προσθήκη σε πιογλιταζόνη με ή χωρίς μετφορμίνη. Η συχνότητα ασθενών με υπογλυκαιμία ήταν αυξημένη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, σε χορήγηση ως επιπρόσθετη θεραπεία σε μετφορμίνη συν σουλφονουλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 16,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 11,5%, εικονικό φάρμακο: 8,4%), επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και με ή χωρίς σουλφονουλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 19,5%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 28,4%, εικονικό φάρμακο: 20,6% κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης. Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg: 36,1%, εικονικό φάρμακο: 35,3% κατά τη διάρκεια της δοκιμής 78 εβδομάδων), και επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη MDI (Multiple Daily Injections - πολλαπλές καθημερινές ενέσεις) με ή χωρίς μετφορμίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 39,8%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 41,3%, εικονικό φάρμακο: 37,2% κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης. Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 51,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 57,7%, εικονικό φάρμακο: 58% κατά τη διάρκεια της δοκιμής 52 εβδομάδων).

### *Μείζον υπογλυκαιμία με εμπαγλιφλοζίνη (συμβάντα που χρειάζονται υποστήριξη)*

Η συχνότητα ασθενών με μείζονα υπογλυκαιμικά συμβάντα ήταν χαμηλή (< 1%) και ήταν παρόμοια για την εμπαγλιφλοζίνη και το εικονικό φάρμακο ως μονοθεραπεία, ως προσθήκη σε μετφορμίνη με ή χωρίς σουλφονουλουρία και ως προσθήκη σε πιογλιταζόνη με ή χωρίς μετφορμίνη.

Η συχνότητα ασθενών με μείζονα υπογλυκαιμικά συμβάντα ήταν αυξημένη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε χορήγηση ως επιπρόσθετη θεραπεία σε βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και με ή χωρίς σουλφονουλουρία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 1,3%, εικονικό φάρμακο: 0% κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης. Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 1,3%, εικονικό φάρμακο: 0% κατά τη διάρκεια της δοκιμής 78 εβδομάδων), και επιπρόσθετη θεραπεία σε ινσουλίνη MDI (Multiple Daily Injections - πολλαπλές καθημερινές ενέσεις) με ή χωρίς μετφορμίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 1,6%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 0,5%, εικονικό φάρμακο: 1,6% κατά τις πρώτες 18 εβδομάδες θεραπείας όταν δεν ήταν δυνατή η προσαρμογή ινσουλίνης και κατά τη διάρκεια της δοκιμής 52 εβδομάδων).

### Υπογλυκαιμία με λιναγλιπτίνη

Η πιο συχνά αναφερθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια σε κλινικές δοκιμές με λιναγλιπτίνη ήταν η υπογλυκαιμία που παρατηρήθηκε με τον τριπλό συνδυασμό, λιναγλιπτίνη συν μετφορμίνη συν σουλφονυλουρία (22,9% έναντι 14,8% για το εικονικό φάρμακο).

Οι υπογλυκαιμίες στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (10,9%, N= 471) ήταν ήπιες (80%, N= 384), μέτριες (16,6%, N= 78) ή βαριές (1,9%, N= 9) ως προς την ένταση.

### Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος

Σε κλινικές δοκιμές με το Glyxambi, δεν υπήρχε αξιοσημείωτη διαφορά στη συχνότητα λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%, Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και λιναγλιπτίνη. Οι συχνότητες ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Σε δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη, η συνολική συχνότητα λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και εικονικό φάρμακο (7,0% και 7,2%) και υψηλότερη σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (8,8%). Όπως και για το εικονικό φάρμακο, λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος αναφέρθηκε συχνότερα για την εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με ιστορικό χρόνιων ή υποτροπιάζουσών λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος. Η ένταση των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος ήταν παρόμοια σε εικονικό φάρμακο για αναφορές ήπιας, μέτριας και βαριάς έντασης. Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος αναφέρθηκε πιο συχνά σε γυναίκες ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, αλλά όχι σε άνδρες ασθενείς.

### Κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων

Σε κλινικές δοκιμές με το Glyxambi, οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%, Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) αναφέρθηκαν πιο συχνά από ό,τι για τη λιναγλιπτίνη αλλά λιγότερο συχνά από ό,τι για την εμπαγλιφλοζίνη. Γενικά, οι συχνότητες για το Glyxambi ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη.

Σε δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη, κολπική μονιλίαση, αιδοιοκολπίτιδα, βαλανίτιδα και άλλες λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων αναφέρθηκαν πιο συχνά για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (4,0%) και την εμπαγλιφλοζίνη 25 mg (3,9%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,0%). Αυτές οι λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά για την εμπαγλιφλοζίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε γυναίκες ασθενείς και η διαφορά στη συχνότητα ήταν λιγότερο έντονη σε άνδρες ασθενείς. Οι λοιμώξεις των γεννητικών οργάνων ήταν ήπιας ή μέτριας έντασης, καμία δεν ήταν βαριάς έντασης.

### Αύξηση της ούρησης

Σε κλινικές δοκιμές με το Glyxambi, αυξημένη ούρηση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%, Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) αναφέρθηκε πιο συχνά από ό,τι για τη λιναγλιπτίνη και με παρόμοια συχνότητα με αυτή για την εμπαγλιφλοζίνη. Γενικά, οι συχνότητες για το Glyxambi ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη.

Σε κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη, αύξηση της ούρησης (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων πολλακιουρία, πολυουρία και νυκτουρία) παρατηρήθηκε σε υψηλότερες συχνότητες σε ασθενείς υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 3,5%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 3,3%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (1,4%). Η αύξηση της ούρησης ήταν κυρίως ήπιας ή μέτριας έντασης. Η συχνότητα της αναφερόμενης νυκτουρίας ήταν συγκρίσιμη για εικονικό φάρμακο και εμπαγλιφλοζίνη (< 1%).

### Μείωση όγκου

Σε κλινικές δοκιμές με το Glyxambi, δεν υπήρχε αξιοσημείωτη διαφορά στη συχνότητα μείωσης όγκου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%, Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη και λιναγλιπτίνη. Οι συχνότητες ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη.

Σε κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη, η συνολική συχνότητα μείωσης όγκου (συμπεριλαμβανομένων των προκαθορισμένων όρων μειωμένη αρτηριακή πίεση (περιπατητική), μειωμένη συστολική αρτηριακή πίεση, αφυδάτωση, υπόταση, υποογκαιμία, ορθοστατική υπόταση και συγκοπή) ήταν παρόμοια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 0,6%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 0,4%) και εικονικό φάρμακο (0,3%). Η συχνότητα συμβάντων μείωσης όγκου ήταν αυξημένη σε ασθενείς 75 ετών και άνω υπό θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg (2,3%) ή εμπαγλιφλοζίνη 25 mg (4,3%) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (2,1%).

### Αυξημένη κρεατινίνη αίματος/Μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης

Σε κλινικές δοκιμές με το Glyxambi, η συχνότητα ασθενών με αυξημένη κρεατινίνη αίματος (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%, Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%, Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) ήταν συγκρίσιμη με εκείνες που αναφέρθηκαν από τις κλινικές δοκιμές εμπαγλιφλοζίνης.

Σε κλινικές δοκιμές με εμπαγλιφλοζίνη, η συνολική συχνότητα ασθενών με αυξημένη κρεατινίνη αίματος και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης ήταν παρόμοια μεταξύ εμπαγλιφλοζίνης και εικονικού φαρμάκου (αυξημένη κρεατινίνη αίματος: εμπαγλιφλοζίνη 10 mg 0,6%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg 0,1%, εικονικό φάρμακο 0,5%, μειωμένος ρυθμός σπειραματικής διήθησης: εμπαγλιφλοζίνη 10 mg 0,1%, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg 0%, εικονικό φάρμακο 0,3%).

### Ηλικιωμένοι

Σε κλινικές δοκιμές, δεκαεννέα ασθενείς ηλικίας 75 ετών ή άνω έλαβαν θεραπεία με το Glyxambi. Κανένας ασθενής δεν ήταν ηλικίας άνω των 85 ετών. Το προφίλ ασφάλειας του Glyxambi δε διέφερε στους ηλικιωμένους. Βάσει των εμπειριών με την εμπαγλιφλοζίνη, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μείωσης όγκου (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

### Συμπτώματα

Σε ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μονές δόσεις έως και 800 mg εμπαγλιφλοζίνης (που ισοδυναμεί με 32 φορές την υψηλότερη συνιστώμενη ημερήσια δόση) σε υγιείς εθελοντές και πολλαπλές ημερήσιες δόσεις έως και 100 mg εμπαγλιφλοζίνης (που ισοδυναμεί με 4 φορές την υψηλότερη συνιστώμενη ημερήσια δόση) σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 δεν έδειξαν οποιαδήποτε τοξικότητα. Η εμπαγλιφλοζίνη αύξησε την αποβολή γλυκόζης στα ούρα οδηγώντας σε αύξηση του όγκου των ούρων. Η παρατηρούμενη αύξηση του όγκου των ούρων δεν ήταν δόσοεξαρτώμενη. Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις πάνω από 800 mg στον άνθρωπο.

Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών σε υγιή άτομα, εφάπαξ δόσεις έως 600 mg λιναγλιπτίνης (ισοδύναμη με 120 φορές τη συνιστώμενη δόση) ήταν γενικά καλώς ανεκτές. Δεν υπάρχει εμπειρία με δόσεις άνω των 600 mg στον άνθρωπο.

### Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, είναι βάσιμο να εφαρμοστούν τα συνήθη υποστηρικτικά μέτρα π.χ. απομάκρυνση της μη απορροφηθείσας ουσίας από το γαστρεντερικό σωλήνα, εφαρμογή κλινικής παρακολούθησης και έναρξη κλινικών μέτρων όπως απαιτείται.

Η απομάκρυνση της εμπαγλιφλοζίνης μέσω αιμοδιύλισης δεν έχει μελετηθεί. Η λιναγλιπτίνη δεν αναμένεται να απομακρύνεται σε θεραπευτικά σημαντικό βαθμό μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναιοδιύλισης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα χρησιμοποιούμενα για το διαβήτη, συνδυασμοί φαρμάκων από στόματος για τη μείωση του σακχάρου του αίματος, κωδικός ATC: A10BD19

### Μηχανισμός δράσης

Το Glyxambi συνδυάζει δύο αντιπεργλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα με συμπληρωματικούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2: την εμπαγλιφλοζίνη, έναν αναστολέα του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης (SGLT2) και τη λιναγλιπτίνη, έναν αναστολέα της DPP-4.

### Εμπαγλιφλοζίνη

Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένας αναστρέψιμος, πολύ ισχυρός ( $IC_{50}$  1,3 nmol) και εκλεκτικός ανταγωνιστικός αναστολέας του SGLT2. Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει άλλους μεταφορείς της γλυκόζης σημαντικούς για τη μεταφορά της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς και εμφανίζει 5 000 φορές μεγαλύτερη εκλεκτικότητα για SGLT2 έναντι του SGLT1, του μείζονα μεταφορέα που ευθύνεται για την απορρόφηση της γλυκόζης στο έντερο.

Ο SGLT2 έχει υψηλή έκφραση στον νεφρό, ενώ είναι πολύ χαμηλή ή δεν ανιχνεύεται έκφραση σε άλλους ιστούς. Αυτός είναι υπεύθυνος, ως ο επικρατής μεταφορέας, για την επαναρρόφηση της γλυκόζης από το πειραματικό διήθημα πίσω στην κυκλοφορία. Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και υπεργλυκαιμία, ένα μεγαλύτερο ποσό γλυκόζης διηθείται και επαναροφάται.

Η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μειώνοντας τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης. Η ποσότητα της γλυκόζης που απομακρύνεται από τον νεφρό μέσω αυτού του γλυκοζουρικού μηχανισμού εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και το ρυθμό πειραματικής διήθησης (GFR). Η αναστολή του SGLT2 σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αυξημένη αποβολή γλυκόζης στα ούρα. Επιπρόσθετα, η έναρξη θεραπείας εμπαγλιφλοζίνης αυξάνει την αποβολή νατρίου που οδηγεί σε οσμωτική διούρηση και μειωμένο ενδαγγειακό όγκο.

Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, η αποβολή γλυκόζης στα ούρα αυξήθηκε αμέσως μετά την πρώτη δόση εμπαγλιφλοζίνης και ήταν συνεχής κατά τη διάρκεια του 24ώρου δοσολογικού μεσοδιαστήματος. Η αυξημένη αποβολή γλυκόζης στα ούρα είχε διατηρηθεί στο τέλος της περιόδου θεραπείας 4 εβδομάδων, με μέσο όρο κατά προσέγγιση 78 g/ημέρα. Η αυξημένη αποβολή της γλυκόζης στα ούρα οδήγησε σε άμεση μείωση στα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.



Η εμπαγλιφλοζίνη βελτιώνει τόσο τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας όσο και τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος. Ο μηχανισμός δράσης της εμπαγλιφλοζίνης είναι ανεξάρτητος από τη λειτουργία των βήτα-κυττάρων και την οδό ινσουλίνης και αυτό συμβάλλει σε χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Παρατηρήθηκε βελτίωση των επιμέρους δεικτών της λειτουργίας των βήτα-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του μοντέλου ομοιόστασης για την εκτίμηση της λειτουργίας των βήτα-κυττάρων (HOMA-β). Επιπρόσθετα, η αποβολή γλυκόζης στα ούρα, επάγει απώλεια θερμίδων, που σχετίζεται με απώλεια σωματικού λίπους και μείωση σωματικού βάρους. Η γλυκοζουρία που παρατηρείται με την εμπαγλιφλοζίνη συνοδεύεται από διούρηση που ενδέχεται να συμβάλλει σε σταθερή και μέτρια μείωση της αρτηριακής πίεσης. Η γλυκοζουρία, η νατριούρηση και η οσμωτική διούρηση που παρατηρήθηκαν με την εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να συμβάλλουν στη βελτίωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

### Λιναγλιπτίνη

Η λιναγλιπτίνη είναι ένας αναστολέας DPP-4, ενός ενζύμου το οποίο εμπλέκεται στην απενεργοποίηση των ινκρετινών ορμονών GLP-1 και GIP (παρόμοιο με τη γλυκαγόνη πεπτίδιο-1, γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτροπικό πολυπεπτίδιο). Αυτές οι ορμόνες αποδομούνται ταχέως από το ένζυμο DPP-4. Και οι δύο ινκρετίνες ορμόνες εμπλέκονται στη φυσιολογική ρύθμιση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Οι ινκρετίνες εκκρίνονται σε ένα χαμηλό βασικό επίπεδο κατά τη διάρκεια της ημέρας και τα επίπεδα τους αυξάνονται αμέσως μετά τη λήψη γεύματος. Η GLP-1 και η GIP αυξάνουν τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης και την έκκρισή της από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, παρουσία φυσιολογικών και αυξημένων επιπέδων γλυκόζης αίματος. Επιπροσθέτως, η GLP-1 επίσης μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, με αποτέλεσμα μείωση της συνολικής παραγωγής του ήπατος σε γλυκόζη. Η λιναγλιπτίνη δεσμεύεται πολύ αποτελεσματικά στο DPP-4 με αναστρέψιμο τρόπο και έτσι οδηγεί σε παρατεταμένη αύξηση και σε παράταση των δραστικών επιπέδων ινκρετινών. Η λιναγλιπτίνη αυξάνει γλυκοζοεξαρτώμενα την έκκριση της ινσουλίνης και μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης κι έτσι οδηγεί σε συνολική βελτίωση της ομοιόστασης της γλυκόζης. Η λιναγλιπτίνη δεσμεύεται εκλεκτικά στο DPP-4 και επιδεικνύει > 10.000 φορές εκλεκτικότητα έναντι της δραστικότητας των DPP-8 ή DPP-9 *in vitro*.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ένα σύνολο 2 173 ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μη ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο υποβλήθηκαν σε θεραπεία σε κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Glyxambi. 1 005 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Glyxambi 10 mg εμπαγλιφλοζίνης/5 mg λιναγλιπτίνης ή 25 mg εμπαγλιφλοζίνης/5 mg λιναγλιπτίνης. Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία για έως και 24 ή 52 εβδομάδες.

### Glyxambi ως προσθήκη σε μετφορμίνη

Σε μια δοκιμή παραγοντικού σχεδιασμού ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενοι με μετφορμίνη έλαβαν θεραπεία για 24 εβδομάδες με Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ή λιναγλιπτίνη 5 mg. Η θεραπεία με το Glyxambi οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις της HbA<sub>1c</sub> (βλ. Πίνακα 3) και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG) σε σύγκριση με λιναγλιπτίνη 5 mg, καθώς επίσης και σε σύγκριση με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή 25 mg. Το Glyxambi οδήγησε επίσης σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στο σωματικό βάρος σε σύγκριση με λιναγλιπτίνη 5 mg.

Πίνακας 3 Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε κλινική δοκιμή σύγκρισης του Glyxambi με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες ως επιπρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους με μετφορμίνη

	<b>Glyxambi 25 mg/5 m g</b>	<b>Glyxambi 10 mg/5 m g</b>	<b>Εμπαγλιφλ οζίνη 25 mg</b>	<b>Εμπαγλιφλ οζίνη 10 mg</b>	<b>Λιναγλιπτ ίνη 5 mg</b>
<b>Πρωτεύον τελικό σημείο: HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 εβδομάδες</b>					
<b>Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν</b>	<b>134</b>	<b>135</b>	<b>140</b>	<b>137</b>	<b>128</b>
Μέση αρχική τιμή (Τ.Σ.)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Μεταβολή από την αρχική τιμή την εβδομάδα 24 <sup>1</sup> : - προσαρμοσμένη μέση τιμή <sup>2</sup> (Τ.Σ.)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Σύγκριση έναντι εμπαγλιφλοζίνης <sup>1</sup> : - προσαρμοσμένη μέση τιμή <sup>2</sup> (Τ.Σ.) - 95,0% Δ.Ε. - τιμή p	έναντι 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	έναντι 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Σύγκριση έναντι λιναγλιπτίνης 5 mg <sup>1</sup> : - προσαρμοσμένη μέση τιμή <sup>2</sup> (Τ.Σ.) - 95,0% Δ.Ε. - τιμή p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

<sup>1</sup> Μεταφορά τελευταίας παρατήρησης (LOCF) (πριν από τη θεραπεία γλυκαιμικής διάσωσης)

<sup>2</sup> Μέση τιμή προσαρμοσμένη για αρχική τιμή και στρωματοποίηση

Σε μια προκαθορισμένη υποκατηγορία ασθενών με αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> μεγαλύτερη ή ίση με 8,5%, η μείωση από την αρχική τιμή στην HbA<sub>1c</sub> σε 24 εβδομάδες με το Glyxambi 25 mg/5 mg ήταν -1,8% (p< 0,0001 έναντι λιναγλιπτίνης 5 mg, p< 0,001 έναντι εμπαγλιφλοζίνης 25 mg) και με το Glyxambi 10 mg/5 mg -1,6% (p< 0,01 έναντι λιναγλιπτίνης 5 mg, μη σημαντική έναντι εμπαγλιφλοζίνης 10 mg).

Γενικά, οι επιδράσεις στη μείωση της HbA<sub>1c</sub> που παρατηρήθηκαν σε 24 εβδομάδες διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 52.

### Εμπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη

Σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους σε μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης, ανοιχτής σήμανσης λιναγλιπτίνη 5 mg προστέθηκε για 16 εβδομάδες. Σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους μετά από αυτήν την περίοδο 16 εβδομάδων χορηγήθηκε διπλά τυφλή θεραπεία με είτε εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ή εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Μετά από αυτή τη διπλά τυφλή περίοδο, η θεραπεία τόσο με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg όσο και με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε HbA<sub>1c</sub>, FPG και σωματικό βάρος σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη 5 mg κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Στατιστικά σημαντικός μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0\%$  που υποβλήθηκε σε θεραπεία με αμφότερες τις δόσεις εμπαγλιφλοζίνης πέτυχε HbA<sub>1c</sub> στόχο  $< 7\%$  σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 4). Μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη, τόσο η συστολική όσο και η διαστολική αρτηριακή πίεση μειώθηκαν,  $-2,6/-1,1$  mmHg (μη σημαντική έναντι εικονικού φαρμάκου για ΣΑΠ και ΔΑΠ) για εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και  $-1,3/-0,1$  mmHg (μη σημαντική έναντι εικονικού φαρμάκου για ΣΑΠ και ΔΑΠ) για εμπαγλιφλοζίνη 10 mg.

Μετά από 24 εβδομάδες, θεραπεία διάσωσης χρησιμοποιήθηκε σε 4 (3,6%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg και σε 2 (1,8%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, σε σύγκριση με 13 (12,0%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο (όλοι οι ασθενείς σε υπόβαθρο μετφορμίνης + λιναγλιπτίνης 5 mg).

Πίνακας 4 Παράμετροι αποτελεσματικότητας στην κλινική δοκιμή σύγκρισης εμπαγλιφλοζίνης με εικονικό φάρμακο ως πρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους με μετφορμίνη και λιναγλιπτίνη 5 mg

	Μετφορμίνη + λιναγλιπτίνη 5 mg		
	Εμπαγλιφλοζίνη 10 mg <sup>1</sup>	Εμπαγλιφλοζίνη 25 mg <sup>1</sup>	Εικονικό φάρμακ ο <sup>2</sup>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 εβδομάδες<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	7,97	7,97	7,96
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,65	-0,56	0,14
Σύγκριση με εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% Δ.Ε.) <sup>2</sup>	-0,79 (-1,02, -0,55) p< 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p< 0,0001	
<b>Σωματικό βάρος-24 εβδομάδες<sup>3</sup></b>			
N	109	110	106
Αρχική τιμή (μέση τιμή) σε kg	88,4	84,4	82,3
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-3,1	-2,5	-0,3
Σύγκριση με εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% Δ.Ε.) <sup>1</sup>	-2,8 (-3,5, -2,1) p< 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p< 0,0001	
<b>Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% με αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% – 24 εβδομάδες<sup>4</sup></b>			
N	100	107	100
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν A1C < 7%	37,0	32,7	17,0
Σύγκριση με εικονικό φάρμακο (λόγος πιθανοτήτων) (95% Δ.Ε.) <sup>5</sup>	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

<sup>1</sup> Ασθενείς τυχαιοποιημένοι στις ομάδες εμπαγλιφλοζίνης 10 mg ή 25 mg λάμβαναν Glyxambi 10 mg/5 mg ή 25 mg/5 mg με υπόβαθρο μετφορμίνης.

<sup>2</sup> Ασθενείς τυχαιοποιημένοι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν λιναγλιπτίνη 5 mg με υπόβαθρο μετφορμίνης.

<sup>3</sup> Το μοντέλο μικτών δράσεων για επανειλημμένες μετρήσεις (MMRM) σε FAS (OC) περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις αρχικής τιμής HbA<sub>1c</sub>, αρχικής τιμής eGFR (MDRD), γεωγραφικής περιοχής, επίσκεψης, θεραπείας και θεραπείας ανά επίσκεψη. Για FPG, περιλαμβάνεται επίσης η αρχική τιμή FPG. Για το βάρος, περιλαμβάνεται επίσης αρχική τιμή βάρους.

<sup>4</sup> Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα. Δεν αποτελεί μέρος διαδικασίας διαδοχικών δοκιμών για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία.

<sup>5</sup> Η λογιστική παλινδρόμηση σε FAS (NCF) περιλαμβάνει αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub>, αρχική τιμή eGFR (MDRD), γεωγραφική περιοχή και θεραπεία και βασίζεται σε ασθενείς με HbA<sub>1c</sub> 7% και άνω στην αρχική κατάσταση.

Σε μια προκαθορισμένη υποκατηγορία ασθενών με αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> μεγαλύτερη ή ίση με 8,5%, η μείωση από την αρχική τιμή στην HbA<sub>1c</sub> με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg/λιναγλιπτίνη 5 mg ήταν -1,3% σε 24 εβδομάδες (p< 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου και λιναγλιπτίνης 5 mg) και με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg/λιναγλιπτίνη 5 mg -1,3% σε 24 εβδομάδες (p< 0,0001 έναντι εικονικού φαρμάκου και λιναγλιπτίνης 5 mg).

Λιναγλιπτίνη 5 mg σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους με μετφορμίνη και εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή εμπαγλιφλοζίνη 25 mg

Σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους σε μέγιστες ανεκτές δόσεις μετφορμίνης, ανοιχτής σήμανσης εμπαγλιφλοζίνη 10 mg ή εμπαγλιφλοζίνη 25 mg προστέθηκε για 16 εβδομάδες. Σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους μετά από αυτήν την περίοδο 16 εβδομάδων χορηγήθηκε διπλά τυφλή θεραπεία με είτε λιναγλιπτίνη 5 mg είτε εικονικό φάρμακο για 24 εβδομάδες. Μετά από αυτή τη διπλά τυφλή περίοδο, η θεραπεία σε αμφοτέρους τους πληθυσμούς (μετφορμίνη + εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και μετφορμίνη + εμπαγλιφλοζίνη 25 mg) με λιναγλιπτίνη 5 mg οδήγησε σε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις σε HbA<sub>1c</sub> σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Όλοι οι ασθενείς συνέχισαν τη θεραπεία με μετφορμίνη και εμπαγλιφλοζίνη κατά τη διάρκεια της δοκιμής. Στατιστικά σημαντικός μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,0% που υποβλήθηκε σε θεραπεία με λιναγλιπτίνη πέτυχε HbA<sub>1c</sub> στόχο < 7% σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (βλ. Πίνακα 5).

Πίνακας 5 Παράμετροι αποτελεσματικότητας σε κλινικές δοκιμές σύγκρισης Glyxambi 10 mg/ 5 mg με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg, καθώς και Glyxambi 25 mg/5 mg με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg ως πρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς ανεπαρκώς ελεγχόμενους με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg/25 mg και μετφορμίνη

	Μετφορμίνη + εμπαγλιφλοζίνη 10 mg		Μετφορμίνη + εμπαγλιφλοζίνη 25 mg	
	Λιναγλιπτίνη 5 mg	Εικονικό φάρμακο	Λιναγλιπτίνη 5 mg	Εικονικό ό φάρμακ ο
<b>HbA<sub>1c</sub> (%) – 24 εβδομάδες<sup>1</sup></b>				
N	122	125	109	108
Αρχική τιμή (μέση τιμή)	8,04	8,03	7,82	7,88
Μεταβολή από την αρχική τιμή (προσαρμοσμένη μέση τιμή)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Σύγκριση με εικονικό φάρμακο (προσαρμοσμένη μέση τιμή) (95% Δ.Ε.)	-0,32 (-0,52, - 0,13) p= 0,0013		-0,47 (-0,66, - 0,28) p< 0,0001	
<b>Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA<sub>1c</sub> &lt; 7% με αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% - 24 εβδομάδες<sup>2</sup></b>				
N	116	119	100	107
Ασθενείς (%) που επιτυγχάνουν HbA <sub>1c</sub> < 7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Σύγκριση με εικονικό φάρμακο (λόγος πιθανοτήτων) (95% Δ.Ε.) <sup>3</sup>	3,965 (1,771, 8,876) p= 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p< 0,0001	

Ασθενείς τυχαίοι στην ομάδα λιναγλιπτίνης 5 mg λάμβαναν είτε δισκία συνδυασμού σταθερής δόσης Glyxambi 10 mg/5 mg συν μετφορμίνη είτε δισκία συνδυασμού σταθερής δόσης Glyxambi 25 mg/5 mg συν μετφορμίνη. Ασθενείς τυχαίοι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου λάμβαναν εικονικό φάρμακο συν εμπαγλιφλοζίνη 10 mg συν μετφορμίνη ή εικονικό φάρμακο συν εμπαγλιφλοζίνη 25 mg συν μετφορμίνη.

<sup>1</sup> Το Μοντέλο μικτών δράσεων για επανειλημμένες μετρήσεις (MMRM) σε FAS (OC) περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις αρχικής τιμής HbA<sub>1c</sub>, αρχικής τιμής eGFR (MDRD), γεωγραφικής περιοχής, επίσκεψης, θεραπείας και θεραπείας ανά επίσκεψη. Για FPG, περιλαμβάνεται επίσης η αρχική τιμή FPG.

<sup>2</sup> Δεν αξιολογήθηκε για στατιστική σημαντικότητα. Δεν αποτελεί μέρος διαδικασίας διαδοχικών δοκιμών για τα δευτερεύοντα τελικά σημεία.

<sup>3</sup> Η λογιστική παλινδρόμηση σε FAS (NCF) περιλαμβάνει αρχική τιμή HbA<sub>1c</sub>, αρχική τιμή eGFR (MDRD), γεωγραφική περιοχή και θεραπεία και βασίζεται σε ασθενείς με HbA<sub>1c</sub> 7% και άνω στην αρχική κατάσταση.

## Καρδιαγγειακή ασφάλεια

### *Δοκιμή των καρδιαγγειακών εκβάσεων της εμπαγλιφλοζίνης (EMPA-REG OUTCOME)*

Η διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή EMPA-REG OUTCOME συνέκρινε τις συγκεντρωτικές δόσεις της εμπαγλιφλοζίνης 10 mg και 25 mg με εικονικό φάρμακο ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Ένα σύνολο 7 020 ασθενών έλαβαν θεραπεία (εμπαγλιφλοζίνη 10 mg: 2 345, εμπαγλιφλοζίνη 25 mg: 2 342, εικονικό φάρμακο: 2 333) και υποβλήθηκαν σε παρακολούθηση για διάμεσο χρόνο 3,1 ετών. Η μέση ηλικία ήταν 63 έτη, η μέση τιμή HbA<sub>1c</sub> ήταν 8,1% και το 71,5% ήταν άρρενες. Στην αρχική εκτίμηση, το 74% των ασθενών λάμβαναν θεραπεία με μετφορμίνη, το 48% με ινσουλίνη και το 43% με σουλφονουλουρία. Περίπου οι μισοί από τους ασθενείς (52,2%) είχαν eGFR 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, το 17,8% 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και το 7,7% 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Την εβδομάδα 12 παρατηρήθηκε μια προσαρμοσμένη μέση (SE) βελτίωση στην HbA<sub>1c</sub> κατά τη σύγκριση με την αρχική τιμή 0,11% (0,02) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 0,65% (0,02) και 0,71% (0,02) στις ομάδες εμπαγλιφλοζίνης 10 και 25 mg. Μετά από τις 12 πρώτες εβδομάδες ο γλυκαιμικός έλεγχος βελτιστοποιήθηκε ανεξάρτητα από την ερευνητική θεραπεία. Επομένως, η επίδραση περιορίστηκε την εβδομάδα 94, με μια προσαρμοσμένη μέση (SE) βελτίωση στην HbA<sub>1c</sub> της τάξεως του 0,08% (0,02) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, 0,50% (0,02) και 0,55% (0,02) στις ομάδες εμπαγλιφλοζίνης 10 και 25 mg.

Η εμπαγλιφλοζίνη ήταν ανώτερη στην πρόληψη του κύριου σύνθετου καταληκτικού σημείου του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η επίδραση της θεραπείας καθορίστηκε από μια σημαντική μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου χωρίς σημαντικές μεταβολές στο μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, ή το μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου ήταν συγκρίσιμη για την εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 25 mg και επιβεβαιώθηκε από μια βελτιωμένη συνολική επιβίωση (βλ. Πίνακα 6). Η επίδραση της εμπαγλιφλοζίνης στο κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο του καρδιαγγειακού θανάτου, του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή του μη θανατηφόρου εγκεφαλικού επεισοδίου ήταν σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητη από τον γλυκαιμικό έλεγχο ή τη νεφρική λειτουργία (eGFR) και γενικά συνεπής σε όλες τις κατηγορίες eGFR μέχρι eGFR 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> στη μελέτη EMPA-REG OUTCOME.

Πίνακας 6 Επίδραση της θεραπείας για το κύριο σύνθετο καταληκτικό σημείο, τις παραμέτρους του και τη θνησιμότητα<sup>a</sup>

	<b>Εικονικό φάρμακο</b>	<b>Εμπαγλιφλοζίνη<sup>b</sup></b>
N	2.333	4.687
<b>Χρόνος έως το πρώτο συμβάν καρδιαγγειακού (CV) θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI), ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου N (%)</b>	282 (12,1)	490 (10,5)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95,02% CI)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-value για ανωτερότητα		0,0382
<b>Καρδιαγγειακός (CV) Θάνατος N (%)</b>	137 (5,9)	172 (3,7)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-value		<0,0001
<b>Μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (MI) N (%)</b>	121 (5,2)	213 (4,5)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-value		0,2189
<b>Μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο N (%)</b>	60 (2,6)	150 (3,2)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-value		0,1638
<b>Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας N (%)</b>	194 (8,3)	269 (5,7)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-value		<0,0001
<b>Μη Καρδιαγγειακή (CV) θνησιμότητα N (%)</b>	57 (2,4)	97 (2,1)
Αναλογία κινδύνου έναντι εικονικού φαρμάκου (95% CI)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = καρδιαγγειακός, MI = έμφραγμα του μυοκαρδίου

<sup>a</sup> Σύνολο ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία (TS), π.χ. ασθενείς που είχαν λάβει τουλάχιστον μια δόση του φαρμάκου της δοκιμής

<sup>b</sup> Συγκεντρωτικές δόσεις εμπαγλιφλοζίνης 10 mg και 25 mg

\* Καθώς τα δεδομένα της δοκιμής συμπεριλήφθηκαν σε μια ενδιάμεση ανάλυση, εφαρμόστηκε ένα αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95,02%, το οποίο αντιστοιχεί σε μια p-value μικρότερη του 0,0498 για σημαντικότητα.

Η αποτελεσματικότητα για την αποτροπή της καρδιαγγειακής θνησιμότητας δεν έχει τεκμηριωθεί οριστικά σε ασθενείς που χρησιμοποιούν εμπαγλιφλοζίνη ταυτόχρονα με αναστολείς DPP-4 ή σε ασθενείς μαύρου χρώματος καθώς η εκπροσώπηση των εν λόγω ομάδων στη δοκιμή EMPA-REG OUTCOME υπήρξε περιορισμένη.

#### *Καρδιακή ανεπάρκεια που απαιτεί νοσηλεία*

Στη δοκιμή EMPA-REG OUTCOME, η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας που απαιτεί νοσηλεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (εμπαγλιφλοζίνη 2,7%, εικονικό φάρμακο 4,1%, HR 0,65, 95% CI 0,50, 0,85).

#### *Νεφροπάθεια*

Στη δοκιμή EMPA-REG OUTCOME, για τον χρόνο μέχρι το πρώτο συμβάν νεφροπάθειας, το HR ήταν 0,61 (95% CI 0,53, 0,70) για την εμπαγλιφλοζίνη (12,7%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (18,8%).

Επιπλέον, η εμπλαγλιφλοζίνη έδειξε υψηλότερη (HR 1,82, 95% CI 1,40, 2,37) εμφάνιση σταθερής νορμο- ή μικρολευκωματινουργίας (49,7%) σε ασθενείς με αρχική μακρολευκωματινουργία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (28,8%).

#### *Δοκιμή καρδιαγγειακής και νεφρικής ασφάλειας της λιναγλιπτίνης (CARMELINA)*

Η διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή CARMELINA αξιολόγησε την καρδιαγγειακή και νεφρική ασφάλεια της λιναγλιπτίνης έναντι εικονικού φαρμάκου ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως αποδεικνύεται από ένα ιστορικό εγκατεστημένης μακρογγειακής ή νεφρικής νόσου. Ένα σύνολο 6 979 ασθενών έλαβαν αγωγή (λιναγλιπτίνη 5 mg: 3 494, εικονικό φάρμακο: 3 485) και παρακολούθηθηκαν για διάμεσο χρονικό διάστημα 2,2 ετών. Ο πληθυσμός της δοκιμής συμπεριέλαβε 1 211 (17,4%) ασθενείς ηλικίας  $\geq 75$  ετών, η μέση HbA<sub>1c</sub> ήταν 8,0%, 63% ήταν άνδρες. Περίπου το 19% του πληθυσμού είχε eGFR 45-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 28% 30-45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> και 15% <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Η λιναγλιπτίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο του συνδυασμένου τελικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (MACE-3) [HR=1,02· (95% CI 0,89, 1,17)· p=0,0002 για μη κατωτερότητα], ή τον κίνδυνο του συνδυασμένου τελικού σημείου νεφρικού θανάτου, ESRD, παρατεταμένη μείωση 40% ή περισσότερο του eGFR [HR=1,04· (95% CI 0,89, 1,22)]. Στις αναλύσεις για την εξέλιξη της λευκωματουρίας (μεταβολή από νορμολευκωματουρία σε μικρολευκωματουρία ή μακρολευκωματουρία, ή από μικρολευκωματουρία σε μακρολευκωματουρία), ο εκτιμώμενος λόγος κινδύνου ήταν 0,86 (95% CI 0,78, 0,95) για τη λιναγλιπτίνη έναντι του εικονικού φαρμάκου. Επιπλέον, η λιναγλιπτίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια [HR=0,90·(95% CI 0,74, 1,08)]. Δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου ή θνησιμότητας από όλα τα αίτια.

Τα δεδομένα ασφάλειας από αυτήν τη δοκιμή ήταν σύμφωνα με το προηγούμενο γνωστό προφίλ ασφάλειας της λιναγλιπτίνης.

#### *Δοκιμή καρδιαγγειακής ασφάλειας της λιναγλιπτίνης (CAROLINA)*

Η διπλά τυφλή δοκιμή παράλληλων ομάδων CAROLINA αξιολόγησε την καρδιαγγειακή ασφάλεια της λιναγλιπτίνης έναντι της γλιμεπιρίδης ως επικουρικό της καθιερωμένης θεραπευτικής αγωγής σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ένα σύνολο 6 033 ασθενών έλαβαν αγωγή (λιναγλιπτίνη 5 mg: 3 023, γλιμεπιρίδη 1 mg έως 4 mg: 3 010) και παρακολούθηθηκαν για διάμεσο χρονικό διάστημα 6,25 ετών. Η μεση ηλικία ήταν τα 64 έτη, η μέση HbA<sub>1c</sub> ήταν 7,15%, και 60% ήταν άνδρες. Περίπου 19% του πληθυσμού είχε eGFR <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Η δοκιμή σχεδιάστηκε για να καταδείξει μη κατωτερότητα για το κύριο καρδιαγγειακό τελικό σημείο, το οποίο ήταν ένα σύνθετο της πρώτης εμφάνισης καρδιαγγειακού θανάτου ή μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (3P-MACE). Η λιναγλιπτίνη δεν αύξησε τον κίνδυνο του σύνθετου τελικού σημείου καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (MACE-3) [Αναλογία κινδύνου (HR)=0,98· (95% CI 0,84, 1,14)· p<0,0001 για μη κατωτερότητα], όταν προστέθηκε στην καθιερωμένη θεραπευτική αγωγή σε ενήλικες ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη (βλ. Πίνακα 7).



Πίνακας 7 Μείζονα ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά συμβάντα (MACE) και θνησιμότητα κατά ομάδα θεραπείας στη δοκιμή CAROLINA

	Λιναγλιπτίνη 5 mg		Γλιμεπιρίδη (1-4 mg)		Αναγωγή κινδύνου (95% CI)
	Αριθμός ατόμων (%)	Ποσοστό επίπτωσης ανά 1.000 PY*	Αριθμός ατόμων (%)	Ποσοστό επίπτωσης ανά 1.000 PY*	
Αριθμός ασθενών	3.023		3.010		
Κύριο καρδιαγγειακό σύνθετο (καρδιαγγειακός θάνατος, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Θνησιμότητα κάθε αιτιολογίας	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Καρδιαγγειακός θάνατος	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια (HHF)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

\* PY=έτη ασθενών

\*\* Δοκιμή μη κατώτερότητας για να καταδειχθεί ότι το άνω όριο του 95% CI για τον λόγο κινδύνου είναι μικρότερο από 1,3

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των δοκιμών με το Glyxambi σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Ο ρυθμός και ο βαθμός απορρόφησης εμπαγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης στο Glyxambi ισοδυναμούν με τη βιοδιαθεσιμότητα εμπαγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης όταν χορηγούνται ως μεμονωμένα δισκία. Η φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης και της λιναγλιπτίνης ως μεμονωμένων φαρμακευτικών παραγόντων έχει προσδιοριστεί εκτενώς σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Η φαρμακοκινητική ήταν γενικά παρόμοια σε υγιή άτομα και σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Το Glyxambi εμφάνισε παρόμοια επίδραση της τροφής με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες. Το Glyxambi μπορεί επομένως να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

## Εμπαγλιφλοζίνη

### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση, η εμπαγλιφλοζίνη απορροφήθηκε ταχέως, με τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος να επιτυγχάνονται σε διάμεσο χρόνο  $t_{max}$  1,5 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης. Ακολούθως, οι συγκεντρώσεις πλάσματος έφθιναν με διφασικό τρόπο με μια φάση ταχείας κατανομής και μια σχετικά βραδεία τελική φάση. Η σταθεροποιημένη κατάσταση μέση περιοχή πλάσματος κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) και η  $C_{max}$  ήταν 1.870 nmol.h και 259 nmol/L με εμπαγλιφλοζίνη 10 mg και 4.740 nmol.h και 687 nmol/L με εμπαγλιφλοζίνη 25 mg μία φορά την ημέρα. Η συστηματική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη αυξήθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Οι παράμετροι φαρμακοκινητικής της εμπαγλιφλοζίνης εφάπαξ δόσης και σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν παρόμοιες, υποδηλώνοντας γραμμική φαρμακοκινητική σε σχέση με το χρόνο. Η χορήγηση εμπαγλιφλοζίνης 25 mg μετά από την πρόσληψη γεύματος με πολλά λιπαρά και πολλές θερμίδες οδήγησε σε ελαφρώς χαμηλότερη έκθεση. Η AUC μειώθηκε κατά 16% περίπου και η  $C_{max}$  μειώθηκε κατά 37% περίπου σε σύγκριση με την κατάσταση νηστείας. Η παρατηρούμενη επίδραση της τροφής στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης δεν θεωρήθηκε κλινικά σχετική και η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

### Κατανομή

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής σε σταθεροποιημένη κατάσταση εκτιμήθηκε ότι είναι 73,8 l με βάση την ανάλυση της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού. Μετά από τη χορήγηση από του στόματος διαλύματος [ $^{14}C$ ]-εμπαγλιφλοζίνης σε υγιείς εθελοντές, ο καταμερισμός ερυθροκυττάρων ήταν περίπου 37% και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν 86%.

### Βιομετασχηματισμός

Δεν ανιχνεύθηκαν μείζονες μεταβολίτες της εμπαγλιφλοζίνης στο ανθρώπινο πλάσμα και οι πιο διαδεδομένοι μεταβολίτες ήταν τρία συζυγή γλυκουρονίδια (2-, 3- και 6-O γλυκουρονίδιο). Η συστηματική έκθεση κάθε μεταβολίτη ήταν κάτω από 10% του συνολικού σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού. *In vitro* μελέτες υποδηλώνουν ότι η κύρια οδός μεταβολισμού εμπαγλιφλοζίνης στον άνθρωπο είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω ουριδίου 5'-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφερασών UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 και UGT1A9.

### Αποβολή

Με βάση την ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η φαινόμενη τελική ημιζωή αποβολής της εμπαγλιφλοζίνης εκτιμήθηκε ότι είναι 12,4 ώρες και η φαινόμενη κάθαρση μετά από χορήγηση από του στόματος ήταν 10,6 L/ώρα. Οι διακυμάνσεις μεταξύ ατόμων και οι υπολειμματικές διακυμάνσεις για την κάθαρση εμπαγλιφλοζίνης μετά από χορήγηση από του στόματος ήταν 39,1% και 35,8% αντιστοίχως. Με δοσολογικό σχήμα άπαξ ημερησίως, σταθεροποιημένης κατάστασης συγκεντρώσεις πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης επιτεύχθηκαν στην πέμπτη δόση. Σε συνέπεια με την ημιζωή, έως και 22% συσσώρευση, αναφορικά με την AUC πλάσματος παρατηρήθηκε σε σταθεροποιημένη κατάσταση.

Μετά από του στόματος χορήγηση διαλύματος εμπαγλιφλοζίνης επισημασμένης με [ $^{14}C$ ] σε υγιείς εθελοντές, περίπου το 96% της χορηγηθείσας με το φάρμακο ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα κόπρανα (41%) ή τα ούρα (54%). Το μεγαλύτερο μέρος της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας που ανακτήθηκε στα κόπρανα ήταν αμετάβλητο μητρικό φάρμακο και περίπου η μισή σχετιζόμενη με το φάρμακο ραδιενέργεια που απεκκρίθηκε στα ούρα ήταν αμετάβλητο μητρικό φάρμακο.

## Λιναγλιπτίνη

### Απορρόφηση

Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης 5 mg σε υγιείς εθελοντές ή ασθενείς, η λιναγλιπτίνη απορροφήθηκε ταχέως, με μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος (διάμεση τιμή  $T_{max}$ ) να λαμβάνουν χώρα 1,5 ώρα μετά τη χορήγηση της δόσης.

Μετά από χορήγηση 5 mg λιναγλιπτίνης μία φορά την ημέρα, οι συγκεντρώσεις πλάσματος στη σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνονται με την τρίτη δόση. Η AUC πλάσματος της λιναγλιπτίνης αυξήθηκε κατά περίπου 33% μετά από δόσεις των 5 mg στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε σύγκριση με την πρώτη δόση. Οι ενδοατομικοί και οι διατομικοί συντελεστές μεταβλητότητας της AUC της λιναγλιπτίνης ήταν χαμηλοί (12,6% και 28,5%, αντίστοιχα). Λόγω του ότι η σύνδεση της λιναγλιπτίνης στο DPP-4 είναι εξαρτώμενη από τη συγκέντρωση, η φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης με βάση τη συνολική έκθεση δεν είναι γραμμική. Πράγματι, η συνολική AUC πλάσματος της λιναγλιπτίνης αυξήθηκε λιγότερο σε σχέση με την κινητική που είναι ανάλογη της δόσης, ενώ η μη συνδεδεμένη AUC αυξάνεται περίπου ανάλογα της δόσης.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της λιναγλιπτίνης είναι περίπου 30%. Η συγχορήγηση ενός γεύματος πλούσιου σε λιπαρά με τη λιναγλιπτίνη παρέτεινε το χρόνο επίτευξης της  $C_{max}$  κατά 2 ώρες και μείωσε τη  $C_{max}$  κατά 15% αλλά δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC<sub>0-72h</sub>. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική επίδραση των μεταβολών της  $C_{max}$  και του  $T_{max}$ . Ως εκ τούτου, η λιναγλιπτίνη μπορεί να χορηγηθεί με ή χωρίς τροφή.

Οι σταθεροποιημένης κατάστασης συγκεντρώσεις AUC<sub>τ,ss</sub> και  $C_{max,ss}$  για τη λιναγλιπτίνη ήταν 153 nmol\*hr/L και 12,9 nmol/L για τη λιναγλιπτίνη 5 mg μία φορά την ημέρα για 7 ημέρες.

### Κατανομή

Ως αποτέλεσμα της σύνδεσης στους ιστούς, ο μέσος φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση 5 mg λιναγλιπτίνης σε υγιή άτομα είναι περίπου 1.110 λίτρα, κάτι που δείχνει ότι η λιναγλιπτίνη κατανέμεται εκτεταμένα στους ιστούς. Η σύνδεση της λιναγλιπτίνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος εξαρτάται από τη συγκέντρωση, μειούμενη από περίπου 99% σε 1 nmol/L στο 75-89% σε  $\geq 30$  nmol/L, κάτι που αντικατοπτρίζει κορεσμό της σύνδεσης στο DPP-4 με αύξηση της συγκέντρωσης της λιναγλιπτίνης. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, όπου το DPP-4 είναι πλήρως κορεσμένο, το 70-80% της λιναγλιπτίνης συνδέθηκε σε πρωτεΐνες του πλάσματος άλλες από το DPP-4, κι έτσι το 30-20% ήταν μη συνδεδεμένο στο πλάσμα.

### Βιομετασχηματισμός

Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης 10 mg λιναγλιπτίνης επισημασμένης με [<sup>14</sup>C], περίπου 5% της ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα ούρα. Ο μεταβολισμός παίζει δευτερεύοντα ρόλο στην απομάκρυνση της λιναγλιπτίνης. Στη σταθεροποιημένη κατάσταση με σχετική έκθεση στη λιναγλιπτίνη 13,3% ανιχνεύθηκε ένας κύριος μεταβολίτης, ο οποίος ευρέθη ότι είναι φαρμακολογικά αδρανής και ως εκ τούτου δεν συμβάλλει στην ανασταλτική δραστηριότητα της λιναγλιπτίνης για το DPP-4 πλάσματος.

### Αποβολή

Οι συγκεντρώσεις πλάσματος της λιναγλιπτίνης μειώνονται με τριφασικό τρόπο με μεγάλο τελικό χρόνο ημιζωής (τελικός χρόνος ημιζωής της λιναγλιπτίνης πάνω από 100 ώρες), που κυρίως σχετίζεται με την ισχυρή, που μπορεί να κορεστεί, σύνδεση της λιναγλιπτίνης στο DPP-4 και δεν συμβάλλει στη συσσώρευση του φαρμακευτικού προϊόντος. Ο αποτελεσματικός χρόνος ημιζωής για συσσώρευση της λιναγλιπτίνης, όπως προσδιορίστηκε με από του στόματος χορήγηση πολλαπλών δόσεων 5 mg λιναγλιπτίνης, είναι περίπου 12 ώρες.

Μετά από του στόματος χορήγηση δόσης λιναγλιπτίνης επισημασμένης με [<sup>14</sup>C], σε υγιή άτομα, περίπου το 85% της χορηγηθείσας ραδιενέργειας απεκκρίθηκε στα κόπρανα (80%) ή στα ούρα (5%)

εντός 4 ημερών από τη χορήγηση. Η νεφρική κάθαρση στη σταθεροποιημένη κατάσταση ήταν περίπου 70 mL/min.

### Νεφρική δυσλειτουργία

#### Εμπαγλιφλοζίνη

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά νεφρική δυσλειτουργία (eGFR < 30 έως < 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) και σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή τελικού σταδίου νεφρική νόσο (ESRD), η AUC της εμπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε κατά περίπου 18%, 20%, 66% και 48% αντίστοιχα, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης ήταν παρόμοια σε άτομα με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και νεφρική ανεπάρκεια/ESRD σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Τα μέγιστα επίπεδα πλάσματος της εμπαγλιφλοζίνης ήταν περίπου 20% υψηλότερα σε άτομα με ήπια και βαριά νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού κατέδειξε ότι η φαινόμενη κάθαρση εμπαγλιφλοζίνης μετά από του στόματος χορήγηση μειώθηκε με μια μείωση του eGFR, οδηγώντας σε αύξηση στην έκθεση φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Λιναγλιπτίνη

Μια πολλαπλής δόσης, ανοικτή δοκιμή διεξήχθη προκειμένου να εκτιμηθεί η φαρμακοκινητική της λιναγλιπτίνης (δόση 5 mg) σε ασθενείς με διάφορους βαθμούς χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η δοκιμή περιελάμβανε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ταξινομημένη με βάση την κάθαρση κρεατινίνης ως ήπια (50 έως < 80 mL/min), μέτρια (30 έως < 50 mL/min) και σοβαρή (< 30 mL/min), καθώς και ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση. Επιπρόσθετα, ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (< 30 mL/min) συγκρίθηκαν με ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία.

Υπό συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης, η έκθεση στη λιναγλιπτίνη σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία ήταν συγκρίσιμη με αυτή των υγιών ατόμων. Σε μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, μια μέτρια αύξηση στην έκθεση, περίπου 1,7 φορές, παρατηρήθηκε σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η έκθεση σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια αυξήθηκε κατά περίπου 1,4 φορές σε σύγκριση με ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2 με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι προβλέψεις για την AUC της λιναγλιπτίνης στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου (ESRD) έδειξαν συγκρίσιμη έκθεση με αυτή ασθενών με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Επιπρόσθετα, η λιναγλιπτίνη δεν αναμένεται να απομακρύνεται σε θεραπευτικά σημαντικό βαθμό μέσω αιμοδιύλισης ή περιτοναϊκής διύλισης (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Ηπατική δυσλειτουργία

#### Εμπαγλιφλοζίνη

Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή βαριά ηπατική ανεπάρκεια (σύμφωνα με την ταξινόμηση Child-Pugh), η μέση AUC και η C<sub>max</sub> της εμπαγλιφλοζίνης αυξήθηκε (η AUC κατά περίπου 23%, 47% και 75% και η C<sub>max</sub> κατά περίπου 4%, 23% και 48%), σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Λιναγλιπτίνη

Σε μη διαβητικούς ασθενείς με ήπια, μέτρια και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Child-Pugh), η μέση AUC και η C<sub>max</sub> της λιναγλιπτίνης ήταν παρόμοιες με αυτές των υγιών ατόμων μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων 5 mg λιναγλιπτίνης.

### Δείκτης μάζας σώματος

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για το Glyxambi με βάση τον δείκτη μάζας σώματος. Ο δείκτης μάζας σώματος δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης ή της λιναγλιπτίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

### Φύλο

Το φύλο δεν είχε καμία κλινικά σχετική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης ή της λιναγλιπτίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού.

### Φυλή

Δεν παρατηρήθηκε κλινικά σημαντική διαφορά στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης και της λιναγλιπτίνης στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού και στις ειδικές δοκιμές φάσης I.

### Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στη φαρμακοκινητική της εμπαγλιφλοζίνης ή της λιναγλιπτίνης με βάση τη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού. Τα ηλικιωμένα άτομα (65 έως 80 έτη) είχαν συγκρίσιμες συγκεντρώσεις πλάσματος της λιναγλιπτίνης σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

### Παιδιατρικοί ασθενείς

#### Εμπαγλιφλοζίνη

Μια παιδιατρική δοκιμή Φάσης 1 εξέτασε τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική της εμπαγλιφλοζίνης (5 mg, 10 mg και 25 mg) σε παιδιά και εφήβους ηλικίας  $\geq 10$  έως  $< 18$  ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που απαντώνται στα ενήλικα άτομα.

#### Λιναγλιπτίνη

Μια παιδιατρική δοκιμή Φάσης 2 εξέτασε τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική 1 mg και 5 mg λιναγλιπτίνης σε παιδιά και εφήβους ηλικίας  $\geq 10$  έως  $< 18$  ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Οι φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές αποκρίσεις που παρατηρήθηκαν ήταν συμβατές με εκείνες που απαντώνται στα ενήλικα άτομα. Λιναγλιπτίνη 5 mg κατέδειξε ανωτερότητα έναντι του 1 mg όσον αφορά την κατώτατη αναστολή της DPP-4 (72% έναντι 32%,  $p=0,0050$ ) και αριθμητικά μεγαλύτερη μείωση όσον αφορά την προσαρμοσμένη μέση αλλαγή από την αρχική τιμή στην HbA<sub>1c</sub> (-0,63% έναντι -0,48%, μη σημαντική). Λόγω της περιορισμένης φύσης του συνόλου των δεδομένων, τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

### Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί δοκιμές αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με το Glyxambi και άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Ωστόσο, τέτοιες δοκιμές έχουν διεξαχθεί με τις μεμονωμένες δραστικές ουσίες.

### Εκτίμηση της εμπαγλιφλοζίνης in vitro

Με βάση μελέτες *in vitro*, η εμπαγλιφλοζίνη δε αναστέλλει, αδρανοποιεί ή επάγει ισομορφές του CYP450. Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει το UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ή UGT2B7. Αλληλεπιδράσεις τύπου φαρμάκου με φάρμακο που εμπλέκουν τις μείζονες ισομορφές CYP450 και UGT με εμπαγλιφλοζίνη και ταυτόχρονα χορηγούμενα υποστρώματα αυτών των ενζύμων θεωρούνται επομένως μη πιθανές.

*In vitro* δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κύρια οδός μεταβολισμού της εμπαγλιφλοζίνης στον άνθρωπο είναι η γλυκουρονιδίωση μέσω ουριδίνου 5'-διφωσφογλυκουρονοσυλτρανσφερασών UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 και UGT2B7.

Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένα υπόστρωμα των ανθρώπινων μεταφορέων πρόσληψης OAT3, OATP1B1 και OATP1B3, αλλά όχι του οργανικού ανιονικού μεταφορέα 1 (OAT1) και του οργανικού κατιονικού μεταφορέα 2 (OCT2). Η εμπαγλιφλοζίνη είναι ένα υπόστρωμα της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gr) και της πρωτεΐνης αντίστασης του καρκίνου του μαστού (BCRP).

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει την P-gr σε θεραπευτικές δόσεις. Με βάση μελέτες *in vitro*, η εμπαγλιφλοζίνη δεν θεωρείται πιθανό να προκαλεί αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι υποστρώματα της P-gr. Η συγχορήγηση διγοζίνης, ενός υποστρώματος της P-gr, με εμπαγλιφλοζίνη οδήγησε σε 6% αύξηση της AUC και 14% αύξηση της  $C_{max}$  της διγοζίνης. Αυτές οι μεταβολές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αναστέλλει τους ανθρώπινους μεταφορείς πρόσληψης όπως OAT3, OATP1B1 και OATP1B3 *in vitro* σε κλινικά σχετικές συγκεντρώσεις πλάσματος και, επομένως, αλληλεπιδράσεις τύπου φαρμάκου με φάρμακο με υποστρώματα αυτών των μεταφορέων πρόσληψης θεωρούνται μη πιθανές.

#### Εκτίμηση της λιναγλιπτίνης *in vitro*

Η λιναγλιπτίνη ήταν ένα υπόστρωμα για OATP8-, OCT2-, OAT4, OCTN1- και OCTN2, υποδηλώνοντας δυνητική διαμεσολαβούμενη από OATP8- ηπατική πρόσληψη, διαμεσολαβούμενη από OCT2 νεφρική πρόσληψη και διαμεσολαβούμενη από OAT4-, OCTN1- και OCTN2- νεφρική έκκριση και επαναπορρόφηση λιναγλιπτίνης *in vivo*. Η λιναγλιπτίνη προκάλεσε ελαφριά προς ασθενή αναστολή των δράσεων των OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 και OATP2.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μελέτες γενικής τοξικότητας σε επίμυες για έως και 13 εβδομάδες πραγματοποιήθηκαν με τον συνδυασμό εμπαγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης.

Εστιακές περιοχές ηπατοκυτταρικής νέκρωσης βρέθηκαν στις ομάδες συνδυασμού σε  $\geq 15$ : 30 mg/kg λιναγλιπτίνης: εμπαγλιφλοζίνης (3,8 φορές την κλινική έκθεση για λιναγλιπτίνη και 7,8 φορές την κλινική έκθεση για εμπαγλιφλοζίνη), καθώς και στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη μόνο αλλά όχι στη ομάδα ελέγχου. Η κλινική σημασία αυτού του ευρήματος παραμένει αβέβαιη.

Σε εκθέσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ την έκθεση στον άνθρωπο μετά από θεραπευτικές δόσεις, ο συνδυασμός εμπαγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης δεν ήταν τερατογόνος και δεν κατέδειξε μητρική τοξικότητα. Ανεπιθύμητες επιδράσεις στη νεφρική ανάπτυξη δεν παρατηρήθηκαν μετά από χορήγηση μονοθεραπείας με εμπαγλιφλοζίνη, μονοθεραπείας με λιναγλιπτίνη ή χορήγησης του συνδυασμού προϊόντων.

#### Εμπαγλιφλοζίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, γονιμότητας και πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου.

Σε μακροχρόνιες μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά και σκύλους, παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας σε εκθέσεις μεγαλύτερες από ή ίσες με 10 φορές την κλινική δόση της εμπαγλιφλοζίνης. Η κύρια τοξικότητα ήταν σχετική με δευτερεύουσα φαρμακολογία σχετιζόμενη με απώλεια γλυκόζης στα ούρα και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου μειωμένου σωματικού βάρους και σωματικού λίπους, αυξημένης κατανάλωσης τροφής, διάρροιας, αφυδάτωσης, μειωμένης γλυκόζης ορού και αυξήσεων σε άλλες παραμέτρους του ορού που αντανακλούν αυξημένο πρωτεϊνικό μεταβολισμό και γλυκονογένεση, αλλαγές ούρων, όπως πολυουρία και γλυκοζουρία και

μικροσκοπικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης μεταλλοποίησης στους νεφρούς και σε ορισμένους μαλακούς και αγγειακούς ιστούς. Μικροσκοπική ένδειξη των επιδράσεων της υπερβολικής φαρμακολογίας στον νεφρό παρατηρήθηκε σε μερικά είδη, συμπεριλαμβανομένης σωληναριακής διάτασης, καθώς και σωληναριακής και πυελικής μεταλλοποίησης σε περίπου 4 φορές την κλινική AUC έκθεση εμπαγλιφλοζίνης που σχετίζεται με τη δόση των 25 mg.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών, η εμπαγλιφλοζίνη δεν αύξησε την επίπτωση όγκων σε θήλεις επίμυες έως και την υψηλότερη δόση των 700 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχεί σε περίπου 72 φορές τη μέγιστη κλινική AUC έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Σε αρρηνες επίμυες, σχετιζόμενες με τη θεραπεία καλοήθεις αγγειακές υπερπλαστικές βλάβες (αιμαγγειώματα) των μεσεντέριων λεμφαδένων παρατηρήθηκαν στην υψηλότερη δόση αλλά όχι σε 300 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 26 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Οι όγκοι διάμεσων κυττάρων στους όρχεις παρατηρήθηκαν με υψηλότερη συχνότητα σε επίμυες σε 300 mg/kg/ημέρα και άνω, αλλά όχι σε 100 mg/kg/ημέρα που αντιστοιχούν σε περίπου 18 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Αμφότεροι οι όγκοι είναι συχνοί σε επίμυες και είναι απίθανο να είναι σχετικοί για τον άνθρωπο.

Η εμπαγλιφλοζίνη δεν αύξησε τη συχνότητα εμφάνισης όγκων σε θήλεις ποντικούς σε δόσεις έως και 1 000 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 62 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Σε αρρηνες ποντικούς, η εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσε νεφρικούς όγκους σε δόση 1 000 mg/kg/ημέρα αλλά όχι σε 300 mg/kg/ημέρα, που αντιστοιχούν σε περίπου 11 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Ο τρόπος δράσης για αυτούς τους όγκους εξαρτάται από τη φυσική προδιάθεση του αρρενα ποντικού στη νεφρική παθολογία και μια μεταβολική οδό που δεν αντανακλά αυτή του ανθρώπου. Οι νεφρικοί όγκοι αρρένων ποντικών θεωρούνται μη σχετικοί για τον άνθρωπο.

Σε εκθέσεις που υπερβαίνουν κατά πολύ την έκθεση στον άνθρωπο μετά από θεραπευτικές δόσεις, η εμπαγλιφλοζίνη δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή την πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου. Η εμπαγλιφλοζίνη χορηγούμενη κατά την περίοδο της οργανογένεσης δεν ήταν τερατογόνος. Μόνο σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις, η εμπαγλιφλοζίνη προκάλεσε επίσης κάμψη οστών άκρων στους επίμυες και αυξημένη απώλεια εμβρύου ή κύηματος σε κονίκλους.

Σε μελέτες προ- και μεταγεννητικής τοξικότητας με εμπαγλιφλοζίνη σε επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση βάρους των απογόνων σε μητρικές εκθέσεις περίπου 4 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Τέτοια επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε συστηματική έκθεση ίση με τη μέγιστη κλινική έκθεση σε εμπαγλιφλοζίνη. Η σημασία αυτού του ευρήματος για τον άνθρωπο δεν είναι σαφής.

Σε μια μελέτη τοξικότητας σε νεαρά ζώα στον επίμυ, όταν η εμπαγλιφλοζίνη χορηγήθηκε από τη μεταγεννητική ημέρα 21 μέχρι τη μεταγεννητική ημέρα 90, διαπιστώθηκε μια όχι ανεπιθύμητη, ελάχιστη έως ήπια διαστολή των νεφρικών σωληναρίων και της πυέλου στους νεαρούς επίμυες μόνο στα 100 mg/kg/ημέρα, τα οποία προσεγγίζουν 11 φορές τη μέγιστη κλινική δόση των 25 mg. Τα ευρήματα αυτά ήταν απόντα μετά από μια περίοδο ανάρρωσης 13 εβδομάδων χωρίς φάρμακο.

### Λιναγλιπτίνη

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, γονοτοξικότητας, γονιμότητας και πρώιμης ανάπτυξης του εμβρύου.

Σε μακροχρόνιες μελέτες τοξικότητας σε τρωκτικά και πιθήκους *Cynomolgus*, παρατηρήθηκαν σημεία τοξικότητας σε εκθέσεις μεγαλύτερες από 300 φορές την κλινική δόση της λιναγλιπτίνης.

Το ήπαρ, οι νεφροί και ο γαστρεντερικός σωλήνας είναι τα κύρια όργανα-στόχοι της τοξικότητας στους μύες και τους επίμυες. Σε εκθέσεις πάνω από 1 500 φορές την κλινική έκθεση, παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα όργανα αναπαραγωγής, τον θυρεοειδή και τα λεμφοειδή όργανα σε επίμυες. Ισχυρές ψευδο-αλλεργικές αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε μέτριες δόσεις στους σκύλους και

προκάλεσαν δευτερογενώς καρδιαγγειακές μεταβολές, οι οποίες θεωρήθηκαν εξειδικευμένες για τους σκύλους. Το ήπαρ, οι νεφροί, ο στόμαχος, τα όργανα αναπαραγωγής, ο θύμος αδένας, ο σπλήνας και οι λεμφαδένες ήταν τα όργανα-στόχοι της τοξικότητας σε πιθήκους *Cynomolgus* σε έκθεση πάνω από 450 φορές την κλινική έκθεση. Σε περισσότερο από 100 φορές της κλινικής έκθεσης, το κύριο εύρημα σε αυτούς τους πιθήκους ήταν ερεθισμός του στομάχου.

Μελέτες καρκινογένεσης με από του στόματος χορήγησης διάρκειας 2 ετών σε επίμυες και μύες δεν αποκάλυψαν ενδείξεις καρκινογένεσης σε επίμυες ή άρρηνες μύες. Μια σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης κακοήθους λεμφώματος μόνο σε θηλυκούς μύες στη μέγιστη δόση (> 200 φορές την ανθρώπινη έκθεση) δεν θεωρείται σχετική για τον άνθρωπο. Με βάση αυτές τις μελέτες δεν υπάρχει ανησυχία για καρκινογένεση στον άνθρωπο.

Σε εκθέσεις που υπερβαίνουν κατά 900 φορές την κλινική έκθεση, η λιναγλιπτίνη δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα ή την πρώιμη ανάπτυξη του εμβρύου. Η λιναγλιπτίνη χορηγούμενη κατά την περίοδο της οργανογένεσης δεν ήταν τερατογόνος. Μόνο σε τοξικές για τη μητέρα δόσεις, η λιναγλιπτίνη προκάλεσε ελαφρά επιβράδυνση της ασβεστοποίησης του σκελετού στους επίμυες και αυξημένη απώλεια εμβρύου ή κύησης σε κονίλους.

Σε μελέτες προ- και μεταγεννητικής τοξικότητας με λιναγλιπτίνη σε επίμυες, παρατηρήθηκε μειωμένη αύξηση βάρους των απογόνων σε μητρικές εκθέσεις περίπου 1 500 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε λιναγλιπτίνη. Τέτοια επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε συστηματική έκθεση ίση με 49 φορές τη μέγιστη κλινική έκθεση σε λιναγλιπτίνη.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Glyxambi 10 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

#### Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)  
Άμυλο (αραβοσίτου) προζελατινοποιημένο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Κοποβιδόνη (τιμή Κ ονομαστικά 28)  
Κροσποβιδόνη (Τύπου Β)  
Τάλκης  
Στεατικό μαγνήσιο

#### Επικάλυψη με υμένιο

Υπρομελλόζη 2910  
Μαννιτόλη (E421)  
Τάλκης  
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)



Glyxambi 25 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Μαννιτόλη (E421)  
Άμυλο (αραβοσίτου) προζελατινοποιημένο  
Άμυλο αραβοσίτου  
Κοποβιδόνη (τιμή Κ ονομαστικά 28)  
Κροσποβιδόνη (Τύπου Β)  
Τάλκης  
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη με υμένιο

Υπρομελλόζη 2910  
Μαννιτόλη (E421)  
Τάλκης  
Διοξειδίο του τιτανίου (E171)  
Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από PVC/PVDC/αλουμίνιο.  
Μεγέθη συσκευασίας 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### Glyxambi 10 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1146/001 (7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

### Glyxambi 25 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/16/1146/010 (7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/011 (10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/012 (14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/013 (28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/014 (30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/015 (60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/016 (70 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/017 (90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/16/1146/018 (100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Νοεμβρίου 2016  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιουλίου 2021

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Str. 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Glyxambi 10 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εμπαγλιφλοζίνη/λιναγλιπτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει 10 mg εμπαγλιφλοζίνης και 5 mg λιναγλιπτίνης.

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
70 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1146/001 7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/002 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/003 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/004 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/005 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/006 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/007 70 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/008 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/009 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Glyxambi 10 mg/5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**ΚΥΨΕΛΗ (διάτρητη)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Glyxambi 10 mg/5 mg δισκία  
εμπαγλιφλοζίνη/λιναγλιπτίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Glyxambi 25 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
εμπαγλιφλοζίνη/λιναγλιπτίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ**

Κάθε δισκίο περιέχει 25 mg εμπαγλιφλοζίνης και 5 mg λιναγλιπτίνης.

**3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
70 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Από στόματος χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/16/1146/010 7 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/011 10 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/012 14 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/013 28 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/014 30 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/015 60 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/016 70 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/017 90 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
EU/1/16/1146/018 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Glyxambi 25 mg/5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ  
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

**ΚΥΨΕΛΗ (διάτρητη)**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Glyxambi 25 mg/5 mg δισκία  
εμπαγλιφλοζίνη/λιναγλιπτίνη

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Glyxambi 10 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Glyxambi 25 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**  
εμπαγλιφλοζίνη/λιναγλιπτίνη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Glyxambi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Glyxambi
3. Πώς να πάρετε το Glyxambi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Glyxambi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Glyxambi και ποια είναι η χρήση του

#### Τι είναι το Glyxambi

Το Glyxambi περιέχει δύο δραστικές ουσίες που ονομάζονται εμπαγλιφλοζίνη και λιναγλιπτίνη. Η καθμία ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «αντιδιαβητικά από το στόμα». Αυτά τα φάρμακα λαμβάνονται από το στόμα για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2.

#### Τι είναι ο διαβήτης τύπου 2;

Ο διαβήτης τύπου 2 είναι μια πάθηση που προέρχεται τόσο από τα γονίδιά σας όσο και από τον τρόπο ζωής σας. Εάν έχετε διαβήτη τύπου 2, τότε το πάγκρεάς σας μπορεί να μην παράγει αρκετή ινσουλίνη για τον έλεγχο της γλυκόζης στο αίμα σας και ο οργανισμός σας δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά τη δική του ινσουλίνη. Αυτό οδηγεί σε υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα σας που μπορούν να οδηγήσουν σε ιατρικά προβλήματα, όπως καρδιακή νόσο, νεφρική νόσο, τύφλωση και κακή κυκλοφορία στα άκρα σας.

#### Πώς λειτουργεί το Glyxambi

Η εμπαγλιφλοζίνη ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης υποτύπου 2 (SGLT2). Δρα μπλοκάροντας την πρωτεΐνη SGLT2 στους νεφρούς σας. Αυτό προκαλεί την αποβολή του σακχάρου του αίματος (γλυκόζη) στα ούρα σας. Η λιναγλιπτίνη δρα με διαφορετικό τρόπο, ενεργοποιώντας το πάγκρεας για την παραγωγή περισσότερης ινσουλίνης για τη μείωση των επιπέδων γλυκόζης αίματος. Αυτό το κάνει μπλοκάροντας μια πρωτεΐνη που ονομάζεται DPP-4.

Με αυτόν τον τρόπο, το Glyxambi μειώνει την ποσότητα του σακχάρου στο αίμα σας.

## Ποια είναι η χρήση του Glyxambi

- Το Glyxambi προστίθεται στη μετφορμίνη ή/και τη σουλφονουλουρία (SU) για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας 18 ετών και άνω ο διαβήτης των οποίων δεν μπορεί να ελεγχθεί όταν λαμβάνουν αγωγή με μετφορμίνη ή/και σουλφονουλουρία σε συνδυασμό με εμπαγλιφλοζίνη ή όταν λαμβάνουν αγωγή με μετφορμίνη ή/και σουλφονουλουρία σε συνδυασμό με λιναγλιπτίνη.
- Το Glyxambi μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική επιλογή αντί για τη λήψη της εμπαγλιφλοζίνης και της λιναγλιπτίνης ως μεμονωμένα δισκία. Για την αποφυγή υπερδοσολογίας, μη συνεχίσετε τη λήψη δισκίων εμπαγλιφλοζίνης και λιναγλιπτίνης ξεχωριστά, εάν παίρνετε αυτό το φάρμακο.

Είναι σημαντικό να συνεχίσετε να ακολουθείτε το πρόγραμμα για διαίτα και άσκηση που σας συνέστησε ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Glyxambi

### Μην πάρετε το Glyxambi

- σε περίπτωση αλλεργίας στην εμπαγλιφλοζίνη, τη λιναγλιπτίνη, οποιονδήποτε άλλο αναστολέα SGLT2 (π.χ. δαπαγλιφλοζίνη, καναγλιφλοζίνη), οποιονδήποτε άλλο αναστολέα DPP-4 (π.χ. σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη) ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο και κατά τη θεραπεία με αυτό:

- εάν έχετε διαβήτη τύπου 1 (ο οργανισμός σας δεν παράγει καθόλου ινσουλίνη). Το Glyxambi δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 1.
- εάν εμφανίσετε ταχεία απώλεια βάρους, αίσθημα κακουχίας ή ναυτίας, πόνο στο στομάχι, υπερβολική δίψα, γρήγορη και βαθιά αναπνοή, σύγχυση, ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση, γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια ασυνήθιστη οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας. Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο καθώς αυτά τα συμπτώματα μπορεί να αποτελούν ένα σημείο «διαβητικής κετοξέωσης» – ένα σπάνιο, αλλά σοβαρό, ορισμένες φορές απειλητικό για τη ζωή πρόβλημα που μπορείτε να αποκτήσετε από το διαβήτη λόγω αυξημένων επιπέδων «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας, που παρατηρούνται στις εξετάσεις. Ο κίνδυνος εμφάνισης διαβητικής κετοξέωσης μπορεί να αυξηθεί με παρατεταμένη νηστεία, κατάχρηση αλκοόλ, αφυδάτωση ή απότομες μειώσεις στη δόση της ινσουλίνης, ή αυξημένη ανάγκη για ινσουλίνη λόγω μείζονος εγχείρησης ή σοβαρής πάθησης.
- εάν παίρνετε άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα γνωστά ως «σουλφονουλουρίες» (π.χ. γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη) ή/και χρησιμοποιείτε ινσουλίνη. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει να μειώσει τη δόση αυτών των φαρμάκων όταν τα παίρνετε μαζί με το Glyxambi, ώστε να αποφύγει την υπερβολική μείωση του σακχάρου στο αίμα σας (υπογλυκαιμία).
- εάν έχετε ή είχατε μια νόσο του παγκρέατος.
- εάν έχετε σοβαρά νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να περιορίσει την ημερήσια δόση σας ή να σας ζητήσει να πάρετε ένα διαφορετικό φάρμακο (βλ. επίσης παράγραφο 3, «Πώς να πάρετε το Glyxambi»).
- εάν έχετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να πάρετε ένα διαφορετικό φάρμακο.
- εάν μπορεί να διατρέχετε κίνδυνο αφυδάτωσης, για παράδειγμα:
  - εάν είστε άρρωστοι, έχετε διάρροια ή πυρετό, ή δεν είστε σε θέση να φάτε ή να πιείτε
  - εάν παίρνετε φάρμακα που αυξάνουν την παραγωγή των ούρων [διουρητικά] ή μειώνουν την αρτηριακή πίεση
  - εάν είστε ηλικίας άνω των 75 ετών

Τα πιθανά σημεία παρατίθενται στην παράγραφο 4 στο τμήμα «αφυδάτωση». Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Glyxambi έως ότου αναρρώσετε για να



αποφευχθεί η απώλεια μεγάλης ποσότητας υγρών. Ρωτήστε σχετικά με τρόπους πρόληψης της αφυδάτωσης.

- εάν είστε ηλικίας 75 ετών ή άνω, δεν πρέπει να αρχίσετε να παίρνετε το Glyxambi.
- εάν έχετε αύξηση της αναλογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα σας (αιματοκρίτης), που εμφανίζεται στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος (βλ. επίσης παράγραφο 4, «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).

Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παρακάτω κατά τη θεραπεία με το Glyxambi:

- εάν εμφανίσετε συμπτώματα οξείας παγκρεατίτιδας όπως επίμονο, σοβαρό στομαχικό πόνο (κοιλιακό άλγος). Τα πιθανά σημεία αναγράφονται στην παράγραφο 4. «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες». Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει τη θεραπεία σας.
- εάν έχετε μια σοβαρή λοίμωξη του νεφρού ή του ουροποιητικού συστήματος με πυρετό. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Glyxambi έως ότου αναρρώσετε.
- εάν εμφανίσετε φυσαλίδες του δέρματος, αυτό μπορεί να αποτελεί ένα κλινικό σημείο μιας πάθησης που λέγεται πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε το Glyxambi.

Απευθυνθείτε στον γιατρό αμέσως, εάν παρουσιάσετε συμπτώματα άλγους, ευαισθησίας, ερυθρότητας ή οιδήματος των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού σε συνδυασμό με πυρετό ή γενικό αίσθημα αδιαθεσίας. Αυτά τα συμπτώματα θα μπορούσαν να υποδηλώνουν την παρουσία μιας σπάνιας αλλά σοβαρής ή ακόμα και απειλητικής για τη ζωή λοίμωξης, που ονομάζεται νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier και καταστρέφει τον ιστό κάτω από το δέρμα. Η γάγγραινα του Fournier πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με θεραπεία.

#### Φροντίδα ποδιών

Όπως για όλους τους διαβητικούς ασθενείς, είναι σημαντικό να ελέγχετε τα πόδια σας τακτικά και να ακολουθείτε όλες τις άλλες συστάσεις που σας έδωσε ο επαγγελματίας υγείας σας σχετικά με τη φροντίδα ποδιών.

#### Νεφρική λειτουργία

Πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με το Glyxambi και τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ο γιατρός σας θα ελέγχει πόσο καλά λειτουργούν οι νεφροί σας.

#### Γλυκόζη ούρων

Λόγω του τρόπου δράσης αυτού του φαρμάκου, η εξέταση των ούρων σας θα είναι θετική για την παρουσία σακχάρου ενόσω παίρνετε αυτό το φάρμακο.

#### **Παιδιά και έφηβοι**

Το φάρμακο αυτό δε συνιστάται για παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, διότι δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους ασθενείς.

### **Άλλα φάρμακα και Glyxambi**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα. Ιδιαίτερως, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας, εάν χρησιμοποιείτε τα παρακάτω φάρμακα:

- άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως ινσουλίνη ή μια σουλφονουρία. Ο γιατρός σας μπορεί να θελήσει τη μείωση της δόσης αυτών των άλλων φαρμάκων, για την αποφυγή της εμφάνισης πολύ χαμηλών επιπέδων σακχάρου του αίματος.
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση νερού από το σώμα σας (διουρητικά). Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να σταματήσετε τη λήψη του Glyxambi.
- φάρμακα που ενδέχεται να επηρεάζουν την αποδόμηση της εμπαγλιφλοζίνης ή της λιναγλιπτίνης στον οργανισμό σας, όπως η ριφαμπικίνη (ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης) ή ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία επιληπτικών σπασμών (όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη ή η φαινυτοΐνη). Η δράση του Glyxambi μπορεί να μειωθεί.
- λίθιο, επειδή το Glyxambi μπορεί να μειώσει την ποσότητα λιθίου στο αίμα σας.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν είναι γνωστό εάν το Glyxambi είναι επιβλαβές για το αγέννητο παιδί. Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση αυτού του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Δεν είναι γνωστό εάν οι δραστικές ουσίες του Glyxambi περνάνε στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν θηλάζετε.

Δεν είναι γνωστό εάν το Glyxambi επηρεάζει τη γονιμότητα στον άνθρωπο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Glyxambi έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Η λήψη αυτού του φαρμάκου σε συνδυασμό με σουλφονουρίες ή με ινσουλίνη, μπορεί να προκαλέσει πολύ χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος (υπογλυκαιμία), τα οποία μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα όπως ρίγος, εφίδρωση και μεταβολές στην όραση και μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ενόσω παίρνετε το Glyxambi.

## **3. Πώς να πάρετε το Glyxambi**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### **Πόσο να πάρετε**

Η συνήθης δόση έναρξης είναι ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg εμπαγλιφλοζίνης και 5 mg λιναγλιπτίνης) μία φορά την ημέρα..

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν χρειάζεται να αυξήσετε τη δόση σας σε ένα επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg εμπαγλιφλοζίνης και 5 mg λιναγλιπτίνης) μία φορά την ημέρα. Εάν λαμβάνετε ήδη 25 mg εμπαγλιφλοζίνης συν 5 mg λιναγλιπτίνης ως ξεχωριστά δισκία και αλλάξετε σε Glyxambi, μπορείτε να ξεκινήσετε απευθείας με Glyxambi 25 mg/5 mg.

### **Νεφρική δυσλειτουργία**

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε νεφρικά προβλήματα. Ο γιατρός σας μπορεί να περιορίσει τη δόση σας ή να αποφασίσει να χρησιμοποιήσει ένα εναλλακτικό φάρμακο.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν πάσχετε από σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Το Glyxambi δε συνιστάται και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να χρησιμοποιήσει ένα εναλλακτικό φάρμακο.

### Ηλικιωμένοι

Υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω. Δεν συνιστάται η έναρξη θεραπείας με το Glyxambi σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών.

### **Λήψη αυτού του φαρμάκου**

- Να καταπίνετε το δισκίο ολόκληρο με νερό.
- Μπορείτε να πάρετε το Glyxambi με ή χωρίς φαγητό.
- Μπορείτε να πάρετε το δισκίο οποιαδήποτε ώρα της ημέρας. Προσπαθήστε ωστόσο να παίρνετε το δισκίο την ίδια ώρα κάθε ημέρα. Αυτό θα σας βοηθήσει να θυμάστε να το παίρνετε.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει το Glyxambi μαζί με ένα άλλο αντιδιαβητικό φάρμακο. Θυμηθείτε να παίρνετε όλα τα φάρμακα σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας για να επιτύχετε τα καλύτερα αποτελέσματα για την υγεία σας.

Η κατάλληλη διαίτα και η άσκηση βοηθούν τον οργανισμό σας να χρησιμοποιεί καλύτερα το σάκχαρο του αίματός σας. Είναι σημαντικό να ακολουθείτε το πρόγραμμα διαίτας και άσκησης που συνιστάται από τον γιατρό σας ενόσω παίρνετε το Glyxambi.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Glyxambi από την κανονική**

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση αυτού του φαρμάκου από την κανονική, μιλήστε αμέσως με έναν γιατρό ή μεταβείτε κατευθείαν στο νοσοκομείο. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμάκου.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Glyxambi**

Το τι πρέπει να κάνετε εάν ξεχάσετε να πάρετε ένα δισκίο εξαρτάται από το πόσος χρόνος απομένει για την επόμενη δόση σας:

- Εάν απομένουν 12 ώρες ή περισσότερες έως την επόμενη δόση σας, πάρτε το Glyxambi αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνήθη ώρα.
- Εάν απομένουν λιγότερο από 12 ώρες έως την επόμενη δόση σας, μην πάρετε τη δόση που παραλείψατε. Στη συνέχεια, πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνήθη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση αυτού του φαρμάκου για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Glyxambi**

Μην σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Τα επίπεδα σακχάρου του αίματός σας μπορεί να αυξηθούν εάν σταματήσετε να παίρνετε το Glyxambi.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

**Επικοινωνήστε αμέσως με έναν γιατρό ή το πλησιέστερο νοσοκομείο, εάν έχετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες.**

**Διαβητική κετοξέωση, που εμφανίζεται σπάνια (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 1 000 άτομα)**  
Αυτά είναι τα σημεία διαβητικής κετοξέωσης (βλ. επίσης παράγραφο 2, «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»):

- αυξημένα επίπεδα «κετονικών σωμάτων» στα ούρα ή στο αίμα σας
- ταχεία απώλεια βάρους
- αίσθημα ή κατάσταση αδιαθεσίας
- πόνος στο στομάχι
- υπερβολική δίψα
- γρήγορη και βαθιά αναπνοή
- σύγχυση
- ασυνήθιστη υπνηλία ή κόπωση
- γλυκιά οσμή στην αναπνοή σας, γλυκιά ή μεταλλική γεύση στο στόμα σας ή μια ασυνήθιστη οσμή στα ούρα ή στον ιδρώτα σας.

Αυτό μπορεί να συμβεί ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης αίματος. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να διακόψει προσωρινά ή μόνιμα τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο.

**Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες:**

Αλλεργικές αντιδράσεις, που παρατηρούνται όχι συχνά (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

Αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές, συμπεριλαμβανομένων πομφών (κνίδωση) και πρηξίματος του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας και του λαιμού που μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην αναπνοή ή στην κατάποση (αγγειοοίδημα).

Φλεγμονή του παγκρέατος (παγκρεατίτιδα), που παρατηρείται όχι συχνά

Το φάρμακο αυτό μπορεί να προκαλέσει παγκρεατίτιδα, η οποία συνήθως εμφανίζεται ως επίμονος, σοβαρός κοιλιακός (στομαχικός) πόνος που μπορεί να αντανakλά έως την πλάτη σας και που συχνά συνοδεύεται από αίσθημα ή κατάσταση αδιαθεσίας. Ο γιατρός σας θα χρειαστεί να αλλάξει τη θεραπεία σας.

Χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία), που παρατηρείται συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 10 άτομα)

Εάν πάρετε το Glyxambi με ένα άλλο φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει χαμηλό σάκχαρο αίματος, όπως μία σουλφονουρία ή ινσουλίνη, υπάρχει κίνδυνος να εμφανίσετε πολύ χαμηλό σάκχαρο αίματος (υπογλυκαιμία). Τα σημεία πολύ χαμηλού σακχάρου του αίματος μπορεί να περιλαμβάνουν:

- ρίγος, εφίδρωση, αίσθηση μεγάλης ανησυχίας ή σύγχυσης, ταχύ καρδιακό ρυθμό
- υπερβολική πείνα, κεφαλαλγία

Ο γιατρός σας θα σας ενημερώσει για το πώς να αντιμετωπίσετε τα χαμηλά επίπεδα σακχάρου αίματος και το τι να κάνετε εάν έχετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω σημεία. Εάν έχετε συμπτώματα χαμηλού σακχάρου αίματος, φάτε δισκία γλυκόζης, ένα σνακ υψηλών σακχάρων ή πιείτε χυμό φρούτων. Μετρήστε το σάκχαρο του αίματός σας εάν είναι δυνατόν και αναπαυθείτε.

Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, που παρατηρείται συχνά

Τα σημεία λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος είναι:

- αίσθηση καύσου κατά την ούρηση
- θολή εμφάνιση ούρων
- πόνος στην πύελο ή στη μέση (όταν υπάρχει λοίμωξη των νεφρών)

Η ανάγκη για ούρηση ή για πιο συχνή ούρηση μπορεί να οφείλονται στον τρόπο που δρα αυτό το φάρμακο, ωστόσο, επειδή αυτά μπορεί επίσης να αποτελούν σημεία ουρολοίμωξης, εάν παρατηρήσετε μια αύξηση σε τέτοια συμπτώματα, θα πρέπει επίσης να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

**Απώλεια σωματικών υγρών (αφυδάτωση), που παρατηρείται όχι συχνά**

Τα σημεία αφυδάτωσης δεν είναι ειδικά, αλλά μπορεί να περιλαμβάνουν:

- ασνήθιστη δίψα
- ίλιγγο ή ζάλη σε όρθια θέση
- λιποθυμία ή απώλεια συνείδησης

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες ενόσω παίρνετε το Glyxambi:**

**Παρατηρούνται συχνά**

- λοίμωξη από μύκητες των γεννητικών οργάνων, όπως μονιλίαση
- ερεθισμένη μύτη ή λαιμός (ρινοφαρυγγίτιδα)
- βήχας
- μεγαλύτερη ποσότητα ούρων από το σύνηθες ή ανάγκη για συχνότερη ούρηση
- φαγούρα
- δερματικό εξάνθημα
- αυξημένο ένζυμο αμυλάσης στο αίμα
- αυξημένο παγκρεατικό ένζυμο λιπάση
- δίψα
- δυσκοιλιότητα

**Παρατηρούνται όχι συχνά**

- πίεση ή πόνος κατά την κένωση της ουροδόχου κύστης
- οι εργαστηριακές εξετάσεις του αίματος μπορεί να δείξουν μεταβολές στα επίπεδα λιπιδίων του αίματος, αύξηση στην ποσότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αύξηση του αιματοκρίτη) και μεταβολές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία (μείωση του ρυθμού διήθησης και αύξηση της κρεατινίνης του αίματος)

**Παρατηρείται σπάνια**

- εξέλκωση στο στόμα
- νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου ή γάγγραινα του Fournier, μια σοβαρή λοίμωξη του μαλακού ιστού των γεννητικών οργάνων ή της περιοχής μεταξύ των γεννητικών οργάνων και του πρωκτού

**Παρατηρείται πολύ σπάνια**

- φλεγμονή των νεφρών (διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα)

**Συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)**

- φυσαλίδες του δέρματος (πομφολυγώδες πεμφιγοειδές)

**Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Glyxambi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην κυψέλη και στο κουτί μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η συσκευασία έχει υποστεί βλάβη ή παρουσιάζει σημεία παραβίασης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Glyxambi

### Glyxambi 10 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Οι δραστικές ουσίες είναι η εμπαγλιφλοζίνη και η λιναγλιπτίνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 10 mg εμπαγλιφλοζίνης και 5 mg λιναγλιπτίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), άμυλο (αραβοσίτου) προζελατινοποιημένο, άμυλο αραβοσίτου, κοποβιδόνη, κροσποβιδόνη, τάλκης και στεατικό μαγνήσιο.  
Επικάλυψη με υμένιο: υπρομελλόζη, μαννιτόλη (E421), τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 6000 και κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172).

### Glyxambi 25 mg/5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

- Οι δραστικές ουσίες είναι η εμπαγλιφλοζίνη και η λιναγλιπτίνη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg εμπαγλιφλοζίνης και 5 mg λιναγλιπτίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Πυρήνας δισκίου: μαννιτόλη (E421), άμυλο (αραβοσίτου) προζελατινοποιημένο, άμυλο αραβοσίτου, κοποβιδόνη, κροσποβιδόνη, τάλκης και στεατικό μαγνήσιο.  
Επικάλυψη με υμένιο: υπρομελλόζη, μαννιτόλη (E421), τάλκης, διοξείδιο του τιτανίου (E171), πολυαιθυλενογλυκόλη 6000 και ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172).

## Εμφάνιση του Glyxambi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Glyxambi 10 mg/5 mg είναι ωχροκίτρινα, επίπεδα, σχήματος τριγωνικού τόξου δισκία με λοξομημένα άκρα. Φέρουν την ένδειξη «10/5» στη μία πλευρά και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στην άλλη. Κάθε πλευρά του δισκίου έχει μήκος 8 mm.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (δισκία) Glyxambi 25 mg/5 mg είναι ανοιχτού ροζ χρώματος, επίπεδα, σχήματος τριγωνικού τόξου δισκία με λοξομημένα άκρα. Φέρουν την ένδειξη «25/5» στη μία πλευρά και το λογότυπο Boehringer Ingelheim στην άλλη. Κάθε πλευρά του δισκίου έχει μήκος 8 mm.

Το Glyxambi διατίθεται σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης από PVC/PVDC/αλουμίνιο.

Τα μεγέθη συσκευασίας είναι 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 και 100 x 1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

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

Rottendorf Pharma GmbH  
Ostenfelder Strasse 51 – 61  
59320 Ennigerloh  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

**France**

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00



**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 661 4377

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: +39 05 5425 71

**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

**România**

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

**Slovenija**

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

**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

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: +353 1 661 4377

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.