

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glyxambi 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Glyxambi 25 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Glyxambi 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg empaglifloosiini ja 5 mg linagliptiini.

Glyxambi 25 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg empaglifloosiini ja 5 mg linagliptiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Glyxambi 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatukollased, ümarate nurkadega, kolmnurksed, lamedad, kaldservadega, õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti ühel küljel on pimetrükk Boehringer Ingelheimi ettevõtte sümboliga, teisel küljel „10/5“ (tableti mõõtmed: iga külg 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Kahvatu roosad, ümarate nurkadega, kolmnurksed, lamedad, kaldservadega, õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti ühel küljel on pimetrükk Boehringer Ingelheimi ettevõtte sümboliga, teisel „25/5“ (tableti mõõtmed: iga külg 8 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Glyxambi – empaglifloosiini ja linagliptiini fikseeritud annuste kombinatsioon – on näidustatud 18-aastastele ja vanematele 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanutele:

- vere glükoosisalduse kontrolli parandamiseks, kui metformiin ja/või sulfonüüluurea ja üks Glyxambi koostisosadest ei taga piisavat vere glükoosisalduse kontrolli;
- kui patsient juba saab kombineeritud ravi empaglifloosiini ja linagliptiiniga, kuid eraldi tablettidena.

(Saadaolevaid andmeid uuritud kombinatsioonide kohta vt lõigud 4.2, 4.4, 4.5 ja 5.1.)

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav algannus on 1 Glyxambi õhukese polümeerikattega tablett annuses 10 mg/5 mg (10 mg empaglifloosiini ja 5 mg linagliptiini) üks kord ööpäevas.

Patsientidel, kes taluvad algannust hästi ja vajavad tõhusamat glükeemilist kontrolli, võib annust suurendada ning määrata 1 Glyxambi õhukese polümeerikattega tableti 25 mg/5 mg (25 mg empaglifloosini ja 5 mg linagliptiini) üks kord ööpäevas.

Kui Glyxambi't kasutatakse kombineeritult sulfonüüluurea või insuliiniga, võib hüpoglükeemia tekkeriski vähendamiseks kaaluda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist (vt lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

Patsiendid, kes lähevad empaglifloosinilt (ööpäevane annus 10 mg või 25 mg) ja linagliptiinilt (ööpäevane annus 5 mg) üle Glyxambi'le, peavad fikseeritud annuse kombinatsioonis saama sama ööpäevase annuse empaglifloosini ja linagliptiini nagu eraldi tablettides. Metformiini võtmist tuleb jätkata samas annuses.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni kahjustus

Toimemehhanismist lähtuvalt väheneb neerufunktsiooni aeglustumise tagajärjel empaglifloosini glükeemiline efektiivsus (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

- Patsientidel, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni määr (eGFR) on ≥ 60 ml/min/1,73 m² või kreatiniini kliirens (CrCl) ≥ 60 ml/min, ei ole annuse kohandamine vajalik.
- Ravi Glyxambi'iga ei tohi alustada patsientidel, kelle eGFR on < 60 ml/min/1,73 m² või CrCl on < 60 ml/min.
- Patsientidel, kes taluvad Glyxambi't ja kelle eGFR langeb püsivalt alla 60 ml/min/1,73 m² või kelle CrCl langeb alla 60 ml/min, tuleb Glyxambi annust kohandada või hoida tasemel 10 mg empaglifloosini ja 5 mg linagliptiini üks kord ööpäevas.
- Kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min/1,73 m² või kui CrCl on püsivalt alla 45 ml/min, tuleb ravi katkestada (vt lõigud 4.4, 4.8, 5.1 ja 5.2).
- Glyxambi't ei tohi kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsiravil patsientidel, sest eelduste kohaselt ei ole empaglifloosin nendel patsientidel efektiivne (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel suureneb empaglifloosini ekspositsioon ja ravikogemused sellistel patsientidel on piiratud (vt lõik 5.2). Seetõttu ei ole selles populatsioonis Glyxambi kasutamine soovitatav.

Eakad

Vanuse põhjal annuse kohandamine ei ole vajalik. Sellegipoolest tuleb eakatel patsientidel arvestada neerufunktsiooni ja ringleva vere mahu kahanemisega (vt lõigud 4.4 ja 4.8). 75-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole soovitatav Glyxambi-ravi alustada, kuna ravikogemus neil patsientidel on väga piiratud (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Glyxambi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Glyxambi tabletid on suukaudsed ja neid võib võtta söögiaegadest sõltumatult, mis tahes kellaajal ööpäeva jooksul, regulaarsete ajavahemike järel. Tablett tuleb tervelt koos veega alla neelata. Kui annus on vahele jäänud ja järgmise annuseni on 12 tundi või rohkem, tuleb see võtta niipea kui see patsiendile meenub. Järgmine annus tuleb võtta tavapärasel ajal. Kui annus on vahele jäänud ja järgmise annuseni on vähem kui 12 tundi, tuleb annus vahele jätta ja võtta järgmine annus tavapärasel ajal. Ei tohi võtta kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete, mis tahes muude naatriumi-glükoosi kotransporter-2 (SGLT2) inhibiitorite, mis tahes muude dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorite või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Diabeetiline ketoatsidoos

SGLT2 inhibiitorite, sh empaglifloosiini kasutuse käigus on teatatud harvadest diabeetilise ketoatsidoosi (DKA) juhtudest (sh eluohtlikud ja letaalse lõppega juhud). Paljudel juhtudel avaldus seisund atüüpiliselt – vere glükoosisisaldus suurenes vaid mõõdukalt, jäädes alla 14 mmol/l (250 mg/dl). Ei ole teada, kas diabeetilise ketoatsidoosi esinemissagedus suureneb empaglifloosiini suuremate annuste kasutamisel.

DKA riskiga tuleb arvestada järgmiste mittespetsiifiliste sümptomite tekkimisel: iiveldus, oksendamine, anoreksia, kõhuvalu, ülemäärane janu, hingamisraskused, segasusseisund, ebatavaline väsimus või unisus. Nende sümptomite tekkimisel tuleb patsiente sõltumata vere glükoosisaldusest viivitamatult hinnata ketoatsidoosi suhtes.

Patsientidel, kellel kahtlustatakse või diagnoositakse diabeetiline ketoatsidoos, tuleb empaglifloosiinravi viivitamatult peatada.

Ravi tuleb katkestada patsientidel, kes hospitaliseeritakse suure kirurgilise protseduuri või ägeda meditsiinilise haiguse tõttu. Nendel patsientidel soovitatakse ketoonide sisalduse jälgimist. Ketoonide sisalduse määramist verest eelistatakse määramisele uriinist. Ravi empaglifloosiiniga võib taasalustada, kui ketoonide sisaldus on normis ja patsiendi seisund on stabiliseerunud.

Enne empaglifloosiiniga ravi alustamist tuleb võtta arvesse patsiendi anamneesis olevaid tegureid, mis võivad olla soodustada ketoatsidoosi teket.

Patsiendid, kellel võib olla suurem risk diabeetilise ketoatsidoosi tekkeks, sh beetarakkude väikese funktsionaalse reserviga patsiendid (nt madala C-peptiidi tasemega 2. tüüpi suhkurtõvega patsiendid või täiskasvanute latentse autoimmuunse suhkurtõvega (LADA, *latent autoimmune diabetes in adults*) patsiendid või pankreatiidi anamneesiga patsiendid); patsiendid, kelle seisund põhjustab piiratud toidutarbimist või raskekujulist dehüdratsiooni; vähendatud insuliiniannusega patsiendid ja patsiendid, kelle insuliinivajadus on suurenenud ägeda haiguse, operatsiooni või alkoholi kuritarvitamise tagajärjel. Sellistel patsientidel tuleb SGLT2 inhibiitorite kasutamisel olla ettevaatlik.

SGLT2 inhibiitoriga ravi taasalustamine patsientidel, kellel tekkis eelneva SGLT2 inhibiitoriga ravi ajal diabeetiline ketoatsidoos, ei ole soovitatav, v.a juhul, kui on selgunud ja kõrvaldatud muu soodustav tegur.

Empaglifloosiini ohutus ja efektiivsus 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel ei ole kindlaks tehtud ja 1. tüüpi suhkurtõvega patsiente ei tohi empaglifloosiiniga ravida. Kliinilistest uuringutest pärinevad piiratud andmed viitavad võimalusele, et 1. tüüpi suhkurtõvega patsientidel, keda ravitakse SGLT2 inhibiitoritega, esineb diabeetilist ketoatsidoosi sageli.

Kasutamine ravimpreparaatidega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpoglükeemiat

Empaglifloosiini ja linagliptiini monoterapia kasutamisel või kombineerimisel muude suhkurtõvevastaste ravimitega, mis teadaolevalt ei põhjusta hüpoglükeemiat (nt metformiin, tiasolidiindioonravimid), sarnanes hüpoglükeemia esinemissagedus platseeboga. Kasutamisel kombinatsioonis suhkurtõvevastaste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpoglükeemiat (nt sulfonüüluurea preparaadid ja/või insuliin), suurenes hüpoglükeemia esinemissagedus mõlema aine puhul (vt lõik 4.8).

Glyxambi kasutamisel koos insuliini ja/või sulfonüüluureaga hüpoglükeemilise riski andmed puuduvad. Siiski tuleb olla ettevaatlik, kui Glyxambi't kasutatakse kombinatsioonis suhkurtõve ravimitega. Võib kaaluda sulfonüüluurea või insuliini annuse vähendamist (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Äge pankreatiit

Dipeptidüülpeptidaas-4 (DPP-4) inhibiitorite kasutamist on seostatud ägeda pankreatiidi tekkeriskiga. Linagliptiini võtvatel patsientidel on täheldatud ägeda pankreatiidi juhte. Kardiovaskulaarse ja renaalse ohutuse uuringus (CARMELINA), mille jälgimisperioodi mediaankestus oli 2,2 aastat, teatati kinnitatud ägeda pankreatiidi juhtudest 0,3% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja 0,1% platseeboga ravitud patsientidest. Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest.

Pankreatiidi kahtlusel tuleb Glyxambi kasutamine lõpetada. Kui ägeda pankreatiidi diagnoos kinnitub, ei tohi ravi Glyxambi'ga uuesti alustada. Patsientidel, kellel on anamneesis pankreatiit, tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

Neerufunktsiooni jälgimine

Toimemehhanismist lähtuvalt sõltub empaglifloosiini glükeemiline efektiivsus neerufunktsioonist (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2). Seetõttu on soovitatav jälgida neerufunktsiooni:

- enne ravi alustamist Glyxambi'ga ja perioodiliselt ravi ajal, see tähendab vähemalt üks kord aastas;
- enne ravi alustamist mis tahes muu kooskasutatava ravimpreparaadiga, mis võib neerufunktsiooni negatiivselt mõjutada.

Kasutamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel

Patsientidel, kelle eGFR on alla 60 ml/min/1,73 m² või kelle CrCl on < 60 ml/min, võib vajalikuks osutuda Glyxambi kasutamise vältimine, annuse kohandamine või ravi katkestamine (üksikasjad vt lõik 4.2). Ravi Glyxambi'ga tuleb katkestada, kui eGFR on püsivalt alla 45 ml/min/1,73 m² või kui CrCl on püsivalt alla 45 ml/min. Glyxambi't ei tohi kasutada lõppstaadiumis neeruhaigusega või dialüüsiravil patsientidel, sest eelduste kohaselt ei ole empaglifloosiin nendel patsientidel efektiivne (vt lõik 5.2).

Kasutamine ringleva veremahu kahanemise riskiga patsientidel

SGLT-2 inhibiitorite toimemehhanismist tulenevalt võib osmootse diureesiga kaasnev terapeutiline glükosuuria langetada mõnevõrra vererõhku (vt lõik 5.1). Seega tuleb ravimit kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel võib empaglifloosiinist tingitud vererõhu langus osutuda ohtlikuks, näiteks teadaoleva kardiovaskulaarse haigusega, antihüpertensiivsel ravil (nt tiasiid- ja lingüdiureetikumid, vt ka lõik 4.5), hüpotensiooni anamneesiga või 75-aastastel või vanematel patsientidel.

Vedelikukaotust põhjustada võivate seisundite korral (nt seedetrakti haigus) soovitatakse empaglifloosiini kasutataval patsientidel hoolikalt jälgida keha vedelikusisaldust (füüsiline läbivaatus, vererõhu mõõtmine või laborianalüüsid, sealhulgas hematokrit) ja elektrolüüte. Vedelikukao korrigeerimiseni soovitatakse kaaluda Glyxambi-ravi ajutist katkestamist.

Kuseteede infektsioonid

Glyxambi kliinilistes uuringutes oli kuseteede infektsioonide esinemissagedus Glyxambi-ravi saanud patsientidel ja empaglifloosiini või linagliptiiniga ravitud patsientidel üldiselt sarnane. Sagedused olid võrreldavad empaglifloosiini kliinilistes uuringutes täheldatud kuseteede infektsioonide esinemissagedusega (vt lõik 4.8).

Platseebokontrolliga topeltpimedate, 18...24 nädalat kestnud uuringute koondandmetes oli kõrvaltoimena kirjeldatud kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus empaglifloosiini 25 mg annust kasutavatel patsientidel platseeborühmaga võrreldes sarnane ja empaglifloosiini 10 mg annust kasutavatel patsientidel kõrgem (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on empaglifloosiiniga ravitud patsientidel teatatud komplitseeritud kuseteede infektsioonidest (sh põelonefriit ja urosepsis). Kliinilistes uuringutes Glyxambi-ravi saanud patsientidel põelonefriidist ja urosepsisest ei teatud. Komplitseeritud kuseteede infektsiooniga patsientidel tuleb siiski kaaluda Glyxambi-ravi ajutist katkestamist.

Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen)

SGLT2 inhibiitoreid kasutanud nais- ja meespatsientidel on turuletulekujärgselt teatatud lahkliha nekrotiseerivast fastsiidist (nimetatakse ka Fournier' gangreeniks). Tegemist on harvaesineva, kuid raske ja potentsiaalselt eluohtliku tüsistusega, mis vajab kiireloomulist kirurgilist sekkumist ja antibiootikumravi.

Patsientidel tuleb soovitada pöörduda arsti poole, kui neil esinevad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, erütem või turse genitaal- või lahklihapiirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega. Tuleb pidada meeles, et enne nekrotiseeriva fastsiidi teket võib patsiendil esineda urogenitaalinfektsioon või lahkliha abstsess. Fournier' gangreeni kahtluse korral tuleb Glyxambi võtmine lõpetada ja alustada viivitamata ravi (sh antibiootikumravi ja kirurgiline puhastamine).

Alajäsemete amputatsioonid

Käimasolevates pikaajalistes kliinilistes uuringutes ühe teise SGLT2 inhibiitoriga on täheldatud alajäsemete (peamiselt varvaste) amputatsioonide sagenemist. Ei ole teada, kas tegemist on ravimrühmale omase toimega. Nagu kõiki suhkurtõvega patsiente, on ka empaglifloosiini võtvaid patsiente oluline nõustada ennetava jalahoolduse osas.

Maksakahjustus

Kliinilistes uuringutes on empaglifloosiiniga seoses kirjeldatud maksakahjustuse juhte. Põhjuslikku seost empaglifloosiini ja maksakahjustuse vahel ei ole tuvastatud.

Südamepuudulikkus

Kogemus empaglifloosiiniga New Yorgi Südameassotsiatsiooni (*New York Heart Association*, NYHA) järgi I–II staadiumi südamepuudulikkusega patsientidel on piiratud; kliinilistes uuringutes NYHA III–IV staadiumiga patsientidel empaglifloosiini kasutamise kogemus puudub. Uuringus EMPA-REG-OUTCOME osalenud patsientidest 10,1%-l esines uuringu alguses südamepuudulikkus. Kardiovaskulaarsetest tüsistustest tingitud surmajuhumite vähenemine neil patsientidel oli kooskõlas üldise uuringupopulatsiooni andmetega.

Uriiniproovide analüüsimine

Empaglifloosiini toimemehhanismi tõttu sisaldab Glyxambi't kasutavate patsientide uriin glükoosi.

Mõju 1,5-anhüdrolütsitooli (1,5-AG) analüüsi tulemustele

Glükeemilise kontrolli jälgimiseks ei soovitata kasutada 1,5-AG analüüsi, sest SGLT2 inhibiitoreid võtvatel patsientidel ei ole 1,5-AG mõõtmistulemused glükeemilise kontrolli hindamisel usaldusväärsed. Glükeemilise kontrolli jälgimiseks soovitatakse kasutada mõnda muud meetodit.

Hematokriti suurenemine

Empaglifloosiinravi korral täheldati hematokriti suurenemist (vt lõik 4.8).

Eakad

Patsientidel vanuses 75-aastat ja vanemad, keda raviti empaglifloosiiniga, eriti annustes 25 mg/ööpäevas, teatati ringleva vere mahu kahanemisega seotud kõrvaltoimete tekkeriski suurenemisest (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb pöörata vedelikutarbimisele erilist tähelepanu juhul, kui neile manustatakse samaaegselt ravimeid, mis võivad põhjustada ringleva vere mahu langust (nt diureetikumid, AKE-inhibiitorid). Ravikogemus Glyxambi'ga > 75-aastastel patsientidel on piiratud ja 85-aastastel ning vanematel patsientidel ravikogemus puudub. Selles populatsioonis ei ole Glyxambi-ravi alustamine soovitatav (vt lõik 4.2).

Pöiendpempfigoid

Linagliptiini võtvatel patsientidel on täheldatud pöiendpempfigoidi juhte. Uuringus CARMELINA teatati pöiendpempfigoidi juhtudest 0,2% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseeboga ravitud patsiendil. Pöiendpempfigoidi kahtlusel tuleb Glyxambi kasutamine lõpetada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Glyxambi kasutamise kohta koos teiste ravimpreparaatidega ei ole ravimite koostoimeuuringuid läbi viidud; samas on selliseid uuringuid läbi viidud toimeainetega individuaalselt. Farmakokineetika uuringute tulemuste põhjal ei ole soovitatav kohandada Glyxambi annust koosmanustamisel sageli määratavate ravimpreparaatidega, v.a allpool loetletud ravimid.

Farmakodünaamilised koostoimed

Insuliin ja sulfonüüluurea preparaadid

Insuliin ja sulfonüüluurea preparaadid võivad suurendada hüpoglükeemia tekkeriski. Kui Glyxambi't kasutatakse koos insuliini või sulfonüüluurea preparaatidega, on võimalik, et hüpoglükeemia riski vähendamiseks tuleb insuliini või sulfonüüluurea preparaatide annust vähendada (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 4.8).

Diureetikumid

Empaglifloosiin võib soodustada tiasiidide ja lingudiureetikumide diureetilist toimet ja võib suurendada dehüdratsiooni ja hüpotensiooni riski (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toimed empaglifloosiinile

Empaglifloosiin eritub suures osas muutumatul kujul. Väike osa metaboliseeritakse uridiin 5'-difosfoglükuronüültransferaasi (UGT) vahendusel, seetõttu ei ole oodata, et UGT inhibiitorid avaldaksid empaglifloosiinile kliiniliselt olulist mõju (vt lõik 5.2). UGT indutseerimise toimet (nt rifampitsiini või fenütoiini indutseerivat toimet) empaglifloosiinile ei ole uuritud. Empaglifloosiini efektiivsuse nõrgenemise riski tõttu ei ole soovitatav koosmanustamine UGT ensüümide teadaolevate indutseerijatega. Nende UGT-ensüümide indutseerijate samaaegsel manustamisel on Glyxambi ravitoime hindamiseks asjakohane jälgida glükeemilist kontrolli.

Empaglifloosiini manustamine koos probenetsiidiga, mis on UGT ensüümide ja OAT3 inhibiitor, suurendas empaglifloosiini maksimaalset plasmakontsentratsiooni (C_{\max}) 26% ja kontsentratsiooni-aja kõvera alust pindala (AUC) 53%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Koostoimeuuring gemfibrosiiliga, mis on transporterite OAT3 ja OATP1B1/1B3 inhibiitor *in vitro*, näitas koosmanustamise järgset empaglifloosiini C_{\max} suurenemist 15% ja AUC suurenemist 59% võrra. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Transporterite OATP1B1/1B3 inhibeerimine manustamisel koos rifampitsiiniga suurendas empaglifloosiini C_{\max} väärtust 75% ja AUC väärtust 35%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Koostoimeuuringud annavad alust arvata, et metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, varfariini, verapamiili, ramipriili, simvastatiini, torasemiidi ja hüdroklorotiasiidi samaaegne manustamine ei mõjuta empaglifloosiini farmakokineetikat.

Empaglifloosiini toime teistele ravimitele

Tervetel vabatahtlikel tehtud koostoimeuuringud annavad alust arvata, et empaglifloosiin ei oma kliiniliselt olulist toimet metformiini, glimepiriidi, pioglitasoni, sitagliptiini, linagliptiini, simvastatiini, varfariini, ramipriili, digoksiini, diureetikumide ega suukaudsete kontratseptiivide farmakokineetikale.

Teiste ravimite toimed linagliptiinile

Rifampitsiini koosmanustamine vähendas linagliptiini ekspositsiooni 40%, mis viitab võimalusele, et linagliptiini efektiivsus võib väheneda, kui seda manustatakse kombinatsioonis tugeva P-glükoproteiini (P-gp) või tsütokroom P450 (CYP) isoensüümi CYP3A4 indutseerijaga, eriti kui neid manustatakse pikaajaliselt (vt lõik 5.2). Manustamist koos teiste P-gp ja CYP3A4 tugevate indutseerijatega, nagu karbamasepiin, fenobarbitaal ja fenütoiin, ei ole uuritud.

Linagliptiini 5 mg suukaudse ühekordse annuse ja ritonaviiri, tugeva P-glükoproteiini ja CYP3A4 inhibiitori, korduvate 200 mg suukaudsete annuste samaaegsel manustamisel suurenes linagliptiini AUC ligikaudu kaks korda ja C_{\max} ligikaudu kolm korda. Seondumata kontsentratsioonid, mis moodustavad tavaliselt vähem kui 1% linagliptiini raviannusest, suurenesid pärast ritonaviiriga koosmanustamist 4 kuni 5 korda. Linagliptiini plasma tasakaalukontsentratsiooni modelleerimised ritonaviiriga ja ilma näitasid, et tsirkuleeriva ravimihulga suurenemisega ei kaasne kumulatsiooni suurenemine. Neid muutusi linagliptiini farmakokineetikas ei peetud kliiniliselt olulisteks. Seega ei ole oodata kliiniliselt olulisi koostoimeid ka teiste P-glükoproteiini/CYP3A4 inhibiitoritega.

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud koostoimeuuringud annavad alust arvata, et metformiini ja gliibenklamiidi koosmanustamine ei mõjuta linagliptiini farmakokineetikat.

Linagliptiini toimed teistele ravimitele

Linagliptiin on CYP isoensüüm CYP3A4 nõrgalt konkureeriv ja nõrk või mõõdukas toimemehhanismil põhinev inhibiitor, kuid ei inhibeeri teisi CYP isoensüüme. Ta ei indutseeri CYP isoensüüme. Linagliptiin on P-glükoproteiini substraat ning P-glükoproteiini poolt vahendatud digoksiini transpordi nõrk inhibiitor.

Linagliptiin ei avaldanud kliiniliselt olulist toimet metformiini, glibenklamiidi, simvastatiini, pioglitasoni, varfariini, digoksiini, empaglifloosiini ega suukaudsete rasedumisvastaste vahendite farmakokineetikale, tõestades *in vivo* vähest tõenäosust koostoimete tekkeks CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp ja orgaanilise katiooni-transporteri (*organic cationic transporter*, OCT) substraatidega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Glyxambi toime rasedusele, imetamisele ja fertiilsusele on teadmata. Toimeainete individuaalsete toimete kirjeldus on toodud allpool.

Rasedus

Empaglifloosiini ja linagliptiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud, et empaglifloosin ja linagliptiin läbivad raseduse hilisemas faasis platsentabarjääri, kuid nimetatud uuringud ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet varasele embrüonaalsele arengule ei empaglifloosiini ega linagliptiini kasutamisel (vt lõik 5.3). Empaglifloosiiniga läbi viidud loomkatsed on näidanud kõrvaltoimete esinemist sünnijärgses arengus (vt lõik 5.3). Ettevaatusabinõuna on raseduse ajal soovitatav Glyxambi kasutamist vältida.

Imetamine

Andmed empaglifloosiini ja linagliptiini eritumisest rinnapiima puuduvad. Olemasolevad mittekliinilised andmed loomadel on näidanud, et empaglifloosin ja linagliptiin erituvad piima. Riski vastündinutele/imikutele ei saa välistada. Glyxambi't ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Glyxambi või toimeainete individuaalse toime kohta inimese fertiilsusele ei ole uuringuid läbi viidud. Empaglifloosiini ja linagliptiini monoterapia mittekliinilised uuringud ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Glyxambi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel soovitatakse autojuhtimise ja masinate käsitlemise ajal rakendada ettevaatusabinõusid hüpoglükeemia vältimiseks, eriti kui Glyxambi't kasutatakse koos muude suhkurtõvevastaste ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad hüpoglükeemiat (nt insuliin ja analoogid, sulfonüüluurea preparaadid).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasem kõrvaltoime oli kuseteede infektsioon (7,5% osalejatest Glyxambi 10 mg empaglifloosiini / 5 mg linagliptiini rühmas ja 8,5% osalejatest Glyxambi 25 mg empaglifloosiini / 5 mg linagliptiini rühmas) (vt „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid ketoatsidoos (< 0,1%), pankreatiit (0,2%), ülitundlikkus (0,6%) ja hüpoglükeemia (2,4%) (vt lõik 4.4).

Üldiselt kattus Glyxambi ohutusprofiil toimeainete (empaglifloosin ja linagliptiin) individuaalsete ohutusprofiilidega. Glyxambi kasutamisel lisanduvaid kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

Allolevas tabelis (tabel 1) toodud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside kaupa ja need tuginevad empaglifloosiini ja linagliptiini ohutusprofiilidel. Teave kõrvaltoimete kohta, millest Glyxambi kliiniliste uuringute jooksul ei teatatud, tugineb kogemustel empaglifloosiini ja linagliptiiniga. Tärniga (*) märgistatud kõrvaltoimeid selgitatakse põhjalikumalt allolevas lõigus „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissageduste kategooriad on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kuseteede infektsioon ^{1,*} (sh püelonefriit ja urosepsis) ⁴
	Sage	Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid ^{1,*}
	Sage	Nasofarüngiit ²
	Teadmata	Nekrotiseeriv lahkliha fastsiit (Fournier' gangreen) [#]
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus ²
	Aeg-ajalt	Angioödeem ^{3,4} , urtikaaria ^{3,4}
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpoglükeemia (kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga) [*]
	Sage	Janu
	Harv	Diabeetiline ketoatsidoos ^{4,#}
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Köha ²
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt Harv	Pankreatiit ² Suuhaavandid ³
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Sage Teadmata	Kihelus ¹ Lööve ^{3,4} Pöiendpemfigoid ^{2, a}
Vaskulaarsed häired	Aeg-ajalt	Ringleva vere mahu kahanemine ^{1,*}
Neerude ja kuseteede häired	Sage Aeg-ajalt	Sagenenud urineerimine ^{1,*} Düsuuria ¹
Uuringud	Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt	Amülaasi aktiivsuse suurenemine ² Lipaasi aktiivsuse suurenemine ² Hematokriti suurenemine ^{1,5} Lipiidide sisalduse suurenemine seerumis ^{1,6} Vere kreatiniinisalduse suurenemine / glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine ^{1,*}

¹ Andmed pärinevad kogemustest empaglifloosiiniga.

² Andmed pärinevad kogemustest linagliptiiniga.

³ Andmed pärinevad turuletulekujärgsetest kogemustest linagliptiiniga.

⁴ Andmed pärinevad turuletulekujärgsetest kogemustest empaglifloosiiniga.⁵ Hematokriti keskmine muutus algväärtusega võrreldes oli Glyxambi 10 mg/5 mg ja 25 mg/5 mg korral vastavalt 3,3% ja 4,2% ja platseeboga võrreldes 0,2%. Empaglifloosiini kliinilises uuringus naasid hematokriti väärtused ravieelsele tasemele pärast 30-päevast ravijärgset järelkontrolli perioodi.

⁶ Glyxambi 10 mg/5 mg ja 25 mg/5 mg vs platseebo olid väärtuste keskmised protsentuaalsed tõusud algväärtusega võrreldes üldkolesterooli puhul vastavalt 3,2% ja 4,6% ja 0,5%; HDL-kolesterooli puhul 8,5% ja 6,2% ja 0,4%;

- LDL-kolesterooli puhul 5,8% ja 11,0% ja 3,3%; triglütseriidide puhul -0,5% ja 3,3% ja 6,4%.
- ^a Uuringus CARMELINA (vt lõik 5.1) teatati põieendpempfigoidi juhtudest 0,2% linagliptiiniga ravitud patsientidest ja mitte ühelgi platseeboga ravitud patsiendil.
- [#] Vt lõik 4.4.
- ^{*} Lisateave vt järgmine alamlõik.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpopglükeemia

Glyxambi kliinilistes uuringutes, kus hinnati 2. tüüpi suhkurtõvega patsiente, kelle glükeemiline kontroll oli ebapiisav ja kes said foonravi metformiiniga, oli hüpopglükeemiliste kõrvaltoimete esinemissagedus 2,4%. Kinnitatud hüpopglükeemiliste kõrvaltoimete esinemissagedus oli madal (< 1,5%). Puudus märkimisväärne erinevus esinemissagedustes patsientidel, keda raviti erinevates annustes Glyxambi'ga võrreldes patsientidega, kes said empaglifloosiin- või linagliptiinravi.

Toimeainega või platseebo kontrolliga uuringutes osalenud patsiendest esines ühel Glyxambi't saanud patsientidest kinnitatud (uurija määratletud) tõsine hüpopglükeemiline kõrvaltoime (määratletud abi nõudva kõrvaltoimena) (üldine esinemissagedus 0,1%).

Tuginedes kogemustele empaglifloosiini ja linagliptiiniga, võib samaaegse ravi puhul insuliini ja/või sulfonüüluureaga oodata hüpopglükeemia tekkeriski suurenemist (vt lõik 4.4 ja allolev teave).

Hüpopglükeemia empaglifloosiini kasutamisel

Hüpopglükeemia esinemissagedus sõltus vastavates uuringutes kasutatud foonravist ja sarnanes esinemissagedusele, mida täheldati empaglifloosiini ja platseebo monoteeraapia kasutamisel, lisamisel metformiinile ja lisamisel pioglitazonile koos metformiiniga või ilma. Hüpopglükeemia esinemissagedus empaglifloosiinravi saanud patsientidel suurenes võrreldes platseeboga, kui empaglifloosiini kasutati lisaks metformiini ja sulfonüüluurea kombinatsioonile (empaglifloosiin 10 mg: 16,1%, empaglifloosiin 25 mg: 11,5%, platseebo: 8,4%), lisaks baasinsuliinile koos metformiiniga või ilma ja koos sulfonüüluureaga või ilma (empaglifloosiin 10 mg: 19,5%, empaglifloosiin 25 mg: 28,4%, platseebo: 20,6% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta; empaglifloosiin 10 mg ja 25 mg: 36,1%, platseebo: 35,3% kogu 78-nädalase uuringuperioodi jooksul) ja lisaks insuliini mitmesüsteravile koos metformiiniga või ilma (empaglifloosiin 10 mg: 39,8%, empaglifloosiin 25 mg: 41,3%, platseebo: 37,2% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta; empaglifloosiin 10 mg: 51,1%, empaglifloosiin 25 mg: 57,7%, platseebo: 58% kogu 52-nädalase uuringuperioodi jooksul).

Tõsine hüpopglükeemia empaglifloosiini kasutamisel (abi nõudvad kõrvaltoimed)

Tõsiste hüpopglükeemiliste kõrvaltoimete esinemissagedus oli madal (< 1%) ja sarnanes esinemissagedusele, mida täheldati empaglifloosiini ja platseebo monoteeraapia kasutamisel, lisamisel metformiinile koos sulfonüüluureaga või ilma ja lisamisel pioglitazonile koos metformiiniga või ilma.

Tõsiste hüpopglükeemiliste kõrvaltoimete esinemissagedus empaglifloosiinravi saanud patsientidel suurenes võrreldes platseeboga, kui empaglifloosiini kasutati lisaks baasinsuliinile koos metformiiniga või ilma ja koos sulfonüüluureaga või ilma (empaglifloosiin 10 mg: 0%, empaglifloosiin 25 mg: 1,3%, platseebo: 0% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta; empaglifloosiin 10 mg: 0%, empaglifloosiin 25 mg: 1,3%, platseebo: 0% kogu 78-nädalase uuringuperioodi jooksul) ja lisaks insuliini mitmesüsteravile koos metformiiniga või ilma (empaglifloosiin 10 mg: 1,6%, empaglifloosiin 25 mg: 0,5%, platseebo: 1,6% esimese 18 ravinädala jooksul, kui insuliiniannust ei tohtinud muuta ja kogu 52-nädalase uuringuperioodi jooksul).

Hüpaglükeemia linagliptiini kasutamisel

Linagliptiini kliinilistes uuringutes kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimeks oli hüpaglükeemia, mida täheldati kolme ravimi (linagliptiin, metformiin ja sulfonüüluurea) kombinatsiooni kasutamisel (22,9% vs. 14,8% platseeborühmas).

Platseebo kontrolliga uuringutes esinenud hüpaglükeemia juhud (10,9%; N = 471) olid kerged (80%; N = 384), mõõdukad (16,6%; N = 78) või rasked (1,9%; N = 9).

Kuseteede infektsioon

Glyxambi kliinilistes uuringutes ei esinenud märkimisväärseid erinevusi kuseteede infektsioonide esinemissageduses Glyxambi-ravi saanud patsientide (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) ja empaglifloosiini ja linagliptiiniga ravitud patsientide vahel. Esinemissagedused on võrreldavad empaglifloosiini kliinilistes uuringutes teatatutega (vt ka lõik 4.4).

Kõrvaltoimena kirjeldatud kuseteede infektsioonide üldine esinemissagedus empaglifloosiini uuringutes oli platseeborühmaga võrreldes sarnane empaglifloosiini 25 mg annust kasutanud patsientidel (7,0% ja 7,2%) ja kõrgem empaglifloosiini 10 mg annust kasutanud patsientidel (8,8%). Sarnaselt platseeborühmaga kirjeldati kuseteede infektsioone sagedamini neil empaglifloosiini saanud patsientidel, kellel on anamneesis kroonilised või korduvad kuseteede infektsioonid. Kuseteede infektsiooni raskusaste (kerge, mõõdukas, raske) oli empaglifloosiini ja platseebot saanud patsientidel sarnane. Kuseteede infektsioonidest teatati platseeboga võrreldes sagedamini empaglifloosiiniga ravitud naispatsientidel. Meespatsientidel erinevus puudus.

Tupekandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid

Glyxambi kliinilistes uuringutes teatati Glyxambi-ravi saanud patsientidel genitaalinfektsioonidest (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) sagedamini kui linagliptiiniga ravitud patsientidel, aga harvemini kui empaglifloosiiniga ravitud patsientidel. Üldiselt olid esinemissagedused Glyxambi kasutamisel võrreldavad empaglifloosiini kliinilistes uuringutes teatatutega.

Tupekandidiaasist, vulvovaginiidist, balaniidist ja teistest genitaalinfektsioonidest teatati empaglifloosiini uuringutes sagedamini empaglifloosiini 10 mg (4,0%) ja empaglifloosiini 25 mg puhul (3,9%) kui platseebo kasutamisel (1,0%). Neid infektsioone kirjeldati platseeboga võrreldes sagedamini empaglifloosiiniga ravitud naispatsientidel. Meespatsientidel ei olnud esinemissageduse erinevus nii selgelt väljendunud. Genitaalinfektsioonid olid kerged või mõõdukad, raskeid juhte ei esinenud.

Sagenenud urineerimine

Glyxambi kliinilistes uuringutes teatati sagenenud urineerimisest Glyxambi-ravi saanud patsientidel (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) sagedamini kui linagliptiiniga ravitud patsientidel; empaglifloosiinirühmas oli esinemissagedus sarnane. Üldiselt olid esinemissagedused Glyxambi kasutamisel võrreldavad empaglifloosiini kliinilistes uuringutes teatatutega.

Sagenenud urineerimisest (sh eelnevalt määratletud kriteeriumid nagu sage urineerimine, liigne urineerimine ja öine urineerimine) teatati empaglifloosiini kliinilistes uuringutes empaglifloosiinravi saanud patsientidel sagedamini (empaglifloosiin 10 mg: 3,5%, empaglifloosiin 25 mg: 3,3%) kui platseebot saanud patsientidel (1,4%). Sagenenud urineerimine oli enamasti kerge või mõõduka raskusega. Teatatud öise urineerimise esinemissagedus oli platseeborühmas ja empaglifloosiinirühmas sarnane (< 1%).

Ringleva vere mahu kahanemine

Glyxambi kliinilistes uuringutes ei täheldatud märkimisväärset erinevust ringleva vere mahu kahanemises Glyxambi-ravi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) saanud patsientide võrdlemisel empaglifloosiini ja linagliptiiniga ravitud patsientidega. Esinemissagedused on võrreldavad empaglifloosiini kliinilistes uuringutes teatatutega.

Ringleva vere mahu kahanemise (sh eelnevalt määratletud kriteeriumid nagu (ambulatoorselt mõõdetud) vererõhu langus, süstoolse vererõhu langus, dehüdratsioon, hüpotensioon, hüpovoleemia, ortostaatiline hüpotensioon ja sünkoop) üldine esinemissagedus empaglifloosiini kliinilistes uuringutes oli empaglifloosiiniga ravitud patsientidel (empaglifloosiin 10 mg: 0,6%, empaglifloosiin 25 mg: 0,4%) ja platseebot saanud patsientidel (0,3%) sarnane. Ringleva vere mahu kahanemise esinemissagedus oli platseeborühmaga (2,1%) võrreldes suurem empaglifloosiini 10 mg (2,3%) või empaglifloosiini 25 mg (4,3%) saanud 75-aastastel ja vanematel patsientidel.

Vere kreatiniinisalduse suurenemine / glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine

Glyxambi kliinilistes uuringutes oli suurenenud vere kreatiniinisaldusega patsientide esinemissagedus (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) ja vähenenud glomerulaarfiltratsiooni kiirusega patsientide esinemissagedus (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) võrreldav empaglifloosiini kliinilistes uuringutes teatatud määradega.

Empaglifloosiini kliinilistes uuringutes oli patsientide arv, kellel esines vere kreatiniinisalduse suurenemist ja glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist, empaglifloosiini ja platseebo rühmades sarnane (vere kreatiniinisalduse suurenemine: empaglifloosiin 10 mg rühmas 0,6%; empaglifloosiin 25 mg rühmas 0,1%; platseeborühmas 0,5%; glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine: empaglifloosiin 10 mg rühmas 0,1%; empaglifloosiin 25 mg rühmas 0%; platseeborühmas 0,3%).

Eakad

Kliinilistes uuringutes raviti Glyxambi'ga 19 patsienti vanuses 75-aastat või vanemad. Ükski patsient ei olnud üle 85-aastane. Glyxambi ohutusprofiilis eakatel erinevusi ei esinenud. Empaglifloosiini ravikogemuse põhjal võib eakaid patsiente ohustada suurem ringleva vere mahu kahanemise risk (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Kontrollitud kliinilistes uuringutes, milles tervetele vabatahtlikele manustati ühekordselt kuni 800 mg empaglifloosiini (mis on 32 korda suurem kui suurim soovitatav ööpäevane annus) ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidele mitme päeva jooksul kuni 100 mg empaglifloosiini (mis on 4 korda suurem kui suurim soovitatav ööpäevane annus), puudusid toksilised toimed. Empaglifloosiin suurendas glükoosi eritumist uriiniga, põhjustades uriinihulga suurenemist. Uriinihulga täheldatud suurenemine ei olnud annussõltuv. Inimestel üle 800 mg annustega kogemus puudub.

Tervete inimestega läbiviidud kontrollitud kliinilistes uuringutes taluti linagliptiini ühekordseid annuseid kuni 600 mg (vastab 120-kordsele soovituslikule annusele) üldiselt hästi. Üle 600 mg annustega seoses inimestel kogemus puudub.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb rakendada (vastavalt vajadusele) tavalisi toetava ravi meetmeid, nt imendumata aine seedetraktist eemaldamine, kliiniline järelevalve ja kliiniliste meetmete kasutuselevõtt.

Empaglifloosiini eemaldamist hemodialüüsiga ei ole uuritud. Linagliptiin ei ole arvatavasti terapeutiliselt olulisel määral eritav hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi abil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Diabeedi raviks kasutatavad ained, suukaudsete vere glükoosisisaldust vähendavate ainete kombinatsioonid, ATC-kood: A10BD19

Toimemehhanism

Glyxambi kombineerib kahe hüperglükeemiavastase ravimpreparaadi teineteist täiendavad toimemehhanismid glükeemilise kontrolli parandamiseks patsientidel, kes põevad 2. tüüpi suhkurtõbe: naatriumi-glükoosi kotransporteri (SGLT2) inhibiitori empaglifloosiini ja DPP-4 inhibiitori linagliptiini.

Empaglifloosiin

Empaglifloosiin on pöörduva toimega väga tugev (IC_{50} 1,3 nmol) ja SGLT2 selektiivne konkureeriv inhibiitor. Empaglifloosiin ei inhibeeri teisi glükoositransportereid, mis on olulised glükoosi transportimiseks perifeersetesse kudedesse, ja on 5000 korda selektiivsem SGLT2 kui SGLT1 suhtes, mis on peamine glükoosi imendumisega seotud transporter soolestikus.

Transporter SGLT2 on tugevalt ekspresseeritud neerudes, samas teistes kudedes ekspressioon puudub või on väga väike. SGLT2 kui peamine transporter on vastutav glükoosi glomerulaarfiltraadist tagasi vereringesse imendumise eest. 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel filtreerub ja imendub tagasi suurem kogus glükoosi.

Empaglifloosiin parandab 2. tüüpi suhkurtõve korral glükeemilist kontrolli, piirates glükoosi tagasiimendumist neerudes. Selle glükureetilise mehhanismiga neerude kaudu eritava glükoosi hulk sõltub vere glükoosisisaldusest ja GFR-ist. SGLT2 inhibeerimine 2. tüüpi suhkurtõve ja hüperglükeemiaga patsientidel põhjustab liigse glükoosi eritumist uriini. Peale selle suureneb empaglifloosiinravi alustamisel naatriumi eritus, mis põhjustab osmootset diureesi ja intravaskulaarse veremahu langust.

2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel suurenes glükoosi eritamine uriiniga kohe pärast empaglifloosiini esimese annuse manustamist ja püsis kogu 24-tunnise annustamisintervalli ajal. Glükoosi suurenenud eritumine uriiniga püsis ka 4. ravinädala lõpus, olles keskmiselt ligikaudu 78 g ööpäevas. Glükoosi uriiniga eritumise suurenemise tagajärjel vähenes koheselt 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel plasma glükoosisisaldus.

Empaglifloosiin parandab nii paastu- kui ka söögijärgset plasma glükoosisisaldust. Empaglifloosiini toime ei sõltu beetarakkude funktsioonist ega insuliini sekretsioonist ning see tähendab madalat hüperglükeemiariski. Empaglifloosiiniga täheldati beetarakkude töö surrogaatmarkerite, sealhulgas homeostaasi hindamismudeli β (HOMA- β ; *Homeostasis Model Assessment* β) paranemist. Peale selle põhjustab glükoosi eritumine uriiniga kalorikaotust, millega kaasneb keha rasvasisalduse vähenemine ja kehakaalu vähenemine. Empaglifloosiinist tingitud glükosuuriaga kaasneb diurees, mis võib anda püsiva mõõduka vererõhulanguse. Empaglifloosiini kasutamisel täheldatud glükosuuria, natriurees ja osmootne diurees võivad osaleda kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate paranemises.

Linagliptiin

Linagliptiin inhibeerib ensüümi DPP-4, mis on inkretiinhormoonide GLP-1 ja GIP (glükagoonitaoline peptiid-1, glükoosõltuv insulintroopne polüpeptiid) inaktivatsioonis osalev ensüüm. Ensüüm DPP-4 lagundab need hormoonid kiiresti. Mõlemad inkretiinhormoonid on kaasatud glükoosi homeostaasi füsioloogilisse regulatsiooni. Inkretiinid nõrduvad madalal põhitasemel kogu ööpäeva vältel ning tasemed tõusevad vahetult pärast sööki. GLP-1 ja GIP suurendavad insuliini biosünteesi ja eritumist pankrease β -rakkudest nii normaalse kui kõrge veres glükoosisalduse korral. Lisaks vähendab GLP-1 ka glükagooni sekretsiooni pankrease α -rakkudest, mille tulemusel väheneb glükoosi väljutus maksast. Linagliptiin seondub pöörduvalt ja väga efektiivselt DPP-4-ga ning põhjustab seega inkretiinitaseme püsivat suurenemist ja toimekestuse pikenemist. Glükoosist sõltuvalt suurendab linagliptiin insuliini sekretsiooni ja vähendab glükagooni sekretsiooni, mille tagajärjeks on üldine glükoosi homeostaasi paranemine. Linagliptiin seondub valikuliselt DPP-4-ga ja näitab > 10 000-kordset selektiivsust DPP-8 või DPP-9 aktiivsusega võrreldes *in vitro*.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Glyxambi ohutust ja efektiivsust hindavates kliinilistes uuringutes osales kokku 2173 2. tüüpi suhkurtõve ja ebapiisava glükeemilise kontrolliga patsienti; 1005 patsienti raviti Glyxambi'ga annuses 10 mg empaglifloosiini/5 mg linagliptiini või Glyxambi'ga annuses 25 mg empaglifloosiini/5 mg linagliptiini. Kliinilistes uuringutes raviti patsiente kuni 24 või 52 nädalat.

Metformiinile lisatud Glyxambi

Faktoriaalse meetodiga uuringus raviti patsiente, kelle haigus ei allunud piisavalt metformiinravile, 24 nädalat Glyxambi'ga annuses 10 mg/5 mg, Glyxambi'ga annuses 25 mg/5 mg, empaglifloosiiniga annuses 10 mg, empaglifloosiiniga annuses 25 mg või linagliptiiniga annuses 5 mg. Glyxambi-ravi tulemusel paranesid statistiliselt olulisel määral HbA_{1c} ja tühja kõhuga plasma glükoosisaldus (FPG) võrreldes linagliptiiniga annuses 5 mg ja samuti võrreldes empaglifloosiiniga annustes 10 mg või 25 mg. Võrreldes linagliptiiniga annuses 5 mg paranes Glyxambi kasutajate kehakaal samuti statistiliselt olulisel määral.

Tabel 2 Efektiivsuse parameetrid kliinilises uuringus, kus võrreldi Glyxambi't selle individuaalsete toimeainetega täiendava ravina patsientidel, kelle haigus ei allunud piisavalt metformiinravile

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empaglifloosii n 25 mg	Empaglifloosii n 10 mg	Linagliptiin 5 mg
Esmane tulemusnäitaja HbA_{1c} (%) – 24. nädalal					
Analüüsitud patsientide arv	134	135	140	137	128
Algväärtuse keskmine (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Muutus võrreldes algväärtusega 24. nädalal ¹					
- kohandatud keskmine ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Võrdlus empaglifloosiiniga ¹	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- kohandatud keskmine ² (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)	--	--	--
- 95,0% usaldusvahemik	-0,75; -0,41	-0,59; -0,25	--	--	--
- p-väärtus	< 0,0001	< 0,0001	--	--	--
Võrdlus linagliptiiniga annuses 5 mg ¹			--	--	--
- kohandatud keskmine ² (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)	--	--	--
- 95,0% usaldusvahemik	-0,67; -0,32	-0,56; -0,21	--	--	--
- p-väärtus	< 0,0001	< 0,0001	--	--	--

¹ Viimase teadaoleva tulemuse edasikandmine (LOCF, *last observation carried forward*) (enne vere glükoosisisalduse alandaja erakorralist kasutamist)

² Keskmine on korrigeeritud algväärtuse ja stratifitseerimise suhtes

Patsientide eelmääratletud alarühmas, kus osalejate HbA_{1c} algväärtus oli 8,5% või suurem, oli HbA_{1c} näitajate langus 24. nädalal võrreldes algväärtusega Glyxambi 25 mg/5 mg annuse puhul -1,8% (p < 0,0001 vs. linagliptiin 5 mg, p < 0,001 vs. empaglifloosiin 25 mg) ja Glyxambi 10 mg/5 mg annuse puhul -1,6% (p < 0,01 vs. linagliptiin 5 mg, empaglifloosiini 10 mg annusega võrreldes statistiliselt ebaoluline).

Üldiselt püsis 24. nädalal täheldatud HbA_{1c} näitajate langus ka 52. nädalal.

Empaglifloosiin patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt metformiin- ja linagliptiinravile

Patsientidele, kelle haigus ei allunud ravile metformiini maksimaalse talutava annuse kasutamisel, manustati 16 nädala jooksul avatud disainiga uuringus lisaravina linagliptiini annuses 5 mg. Patsientidele, kelle haigus ei allunud ravile ka pärast seda 16-nädalast perioodi, määrati 24 nädalaks topeltpime ravi kas empaglifloosiiniga annuses 10 mg, empaglifloosiiniga annuses 25 mg või platseeboga. Pärast topeltpimedat perioodi andis nii empaglifloosiini 10 mg kui 25 mg annus platseeboga võrreldes tulemuseks statistiliselt olulise paranemise HbA_{1c} ja FPG näitajates ning kehakaalus; kõik patsiendid jätkasid kogu uuringu kestel ravi metformiiniga ja linagliptiiniga annuses 5 mg. Kummagi empaglifloosiini annusega ravitud patsientidest, kelle ravieelne HbA_{1c} oli ≥ 7,0%, saavutas statistiliselt suurem arv siht-HbA_{1c} < 7% võrreldes platseeboga (vt tabel 3). Pärast 24-nädalast empaglifloosiinravi langes nii süstoolne kui diastoolne vererõhk; -2,6/-1,1 mmHg (platseeboga võrreldes statistiliselt ebaoluline nii süstoolse kui diastoolse vererõhu osas) empaglifloosiini annuses 25 mg ja -1,3/-0,1 mmHg (platseeboga võrreldes statistiliselt ebaoluline nii süstoolse kui diastoolse vererõhu osas) empaglifloosiini annuses 10 mg.

Pärast 24 nädalat kasutati päästeravi 4 patsiendil (3,6%), keda raviti empaglifloosiiniga annuses 25 mg, ja 2 patsiendil (1,8%), keda raviti empaglifloosiiniga annuses 10 mg, vs. 13 patsiendil (12,0%), kes said platseebot (kõik patsiendid said taustravi metformiiniga ja linagliptiiniga annuses 5 mg).

Tabel 3 Efektiivsuse parameetrid kliinilises uuringus, kus võrreldi empaglifloosiini ja platseeboot täiendava ravina patsientidel, kelle haigus ei allunud piisavalt metformiini ja 5 mg linagliptiini kombinatsioonile

	Metformiin + linagliptiin 5 mg		
	Empaglifloosiin 10 mg ¹	Empaglifloosiin 25 mg ¹	Platseebo ²
HbA_{1c} (%) – 24. nädalal³			
N	109	110	106
Algväärtus (keskmine)	7,97	7,97	7,96
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,65	-0,56	0,14
Võrdlus platseeboga (kohandatud keskmine) (95% usaldusvahemik) ²	-0,79 (-1,02; -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) p < 0,0001	
Kehakaal – 24. nädalal³			
N	109	110	106
Algväärtus (keskmine) kilogrammides	88,4	84,4	82,3
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-3,1	-2,5	-0,3
Võrdlus platseeboga (kohandatud keskmine) (95% usaldusvahemik) ¹	-2,8 (-3,5; -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p < 0,0001	
Patsiendid (%), kelle ravieelne HbA_{1c} oli ≥ 7% ja kes saavutasid HbA_{1c} < 7% – 24. nädalal⁴			
N	100	107	100
Patsiendid (%), kes saavutasid A _{1c} < 7%	37,0	32,7	17,0
Võrdlus platseeboga (riskisuhe) (95% usaldusvahemik) ⁵	4,0 (1,9; 8,7)	2,9 (1,4; 6,1)	

¹ Empaglifloosiini 10 mg või 25 mg rühma randomiseeritud patsiendid said Glyxambi't annuses 10 mg/5 mg või 25 mg/5 mg koos metformiini foonraviga

² Platseeborühma randomiseeritud patsiendid said platseeboot ja linagliptiini annuses 5 mg koos metformiini foonraviga

³ Täisanalüüsiandmestiku (FAS (*full analysis set*)) (tähteldatud juhud; (OC, *observed cases*)) korduvate hindamiste segatud toime mudelid (MMRM, *mixed-effects models for repeated measurements*) hõlmavad ravieelset HbA_{1c}, ravieelset eGFR-i (MDRD), geograafilist piirkonda, ravivisiiti ning visiidil tehtud ravimuudatusi. FPG hõlmab ka ravieelset FPG-d. Kehakaal hõlmab ka ravieelset kehakaalu.

⁴ Ei hinnatud statistilise tähtsuse osas; ei kuulu teiseste tulemusnäitajate analüüsijärjestusse

⁵ Täisanalüüsiandmestiku (uuringus lõpuni mitteosalenuid käsitleti kui ravikatkestajaid; NCF, *non-completers considered failures*) logistiline regressioon hõlmab ravieelset HbA_{1c}, ravieelset eGFR-i (MDRD), geograafilist piirkonda ja ravi; tugineb patsientidel, kelle ravieelne HbA_{1c} on 7% ja rohkem

Patsientide eelmääratletud alarühmas, kus osalejate ravieelne HbA_{1c} oli 8,5% või suurem, oli HbA_{1c} näitajate langus võrreldes algnäitajatega empaglifloosiini 25 mg/linagliptiini 5 mg puhul 24. nädalal -1,3% (p < 0,0001 vs. platseebo ja linagliptiin annuses 5 mg) ja empaglifloosiini 10 mg/linagliptiini 5 mg puhul 24. nädalal -1,3% (p < 0,0001 vs. platseebo ja linagliptiin annuses 5 mg).

Linagliptiin 5 mg patsientidel, kelle haigus ei allu piisavalt kombinatsioonravile metformiini ja 10 mg empaglifloosiiniga või 25 mg empaglifloosiiniga

Patsientidele, kelle haigus ei allunud ravile metformiini maksimaalse talutava annuse kasutamisel, manustati 16 nädala jooksul avatud disainiga uuringus lisaravina empaglifloosiini annuses 10 mg või 25 mg. Patsientidele, kelle haigus ei allunud piisavalt ravile ka pärast seda 16-nädalast perioodi, määrati 24 nädalaks topeltpeime ravi kas 5 mg linagliptiiniga või platseeboga. Pärast topeltpeimedat perioodi andis mõlemas ravirühmas (metformiin koos 10 mg empaglifloosiiniga ja metformiin koos 25 mg empaglifloosiiniga) ravi 5 mg linagliptiiniga platseeboga võrreldes tulemuseks statistiliselt olulise paranemise HbA_{1c} näitajates; kõik patsiendid jätkasid kogu uuringu kestel ravi metformiini ja empaglifloosiiniga. Linagliptiiniga ravitud patsientidest, kelle ravieelne HbA_{1c} oli $\geq 7,0\%$, saavutas statistiliselt suurem arv siht-HbA_{1c} $< 7\%$ võrreldes platseeboga (vt tabel 4).

Table 4 Efektiivsusparameetrid kliinilises uuringus, kus võrreldi Glyxambi 10 mg/5 mg annust empaglifloosiini 10 mg annusega ning samuti Glyxambi 25 mg/5 mg annust empaglifloosiini 25 mg annusega täiendava ravina patsientidel, kelle haigus ei allunud piisavalt ravile empaglifloosiini 10 mg/25 mg annuse ja metformiini

	Metformiin koos 10 mg empaglifloosiiniga		Metformiin koos 25 mg empaglifloosiiniga	
	Linagliptiin 5 mg	Platseebo	Linagliptiin 5 mg	Platseebo
HbA_{1c} (%) – 24. nädalal¹				
N	122	125	109	108
Algväärtus (keskmine)	8,04	8,03	7,82	7,88
Muutus võrreldes algväärtusega (kohandatud keskmine)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Võrdlus platseeboga (kohandatud keskmine) (95% usaldusvahemik)	-0,32 (-0,52; -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66; -0,28) p < 0,0001	
Patsiendid (%), kelle ravieelne HbA_{1c} oli $\geq 7\%$ ja kes saavutasid HbA_{1c} $< 7\%$ – 24. nädalal²				
N	116	119	100	107
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA _{1c} $< 7\%$	25,9	10,9	36,0	15,0
Võrdlus platseeboga (riskisuhe) (95% usaldusvahemik) ³	3,965 (1,771; 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097; 9,353) p < 0,0001	

Linagliptiin 5 mg rühma randomiseeritud patsientidele manustati kas fikseeritud annuse kombinatsiooni tablette Glyxambi 10 mg/5 mg koos metformiiniga või fikseeritud annuse kombinatsiooni tablette Glyxambi 25 mg/5 mg koos metformiiniga; platseeborühma randomiseeritud patsientidele manustati kas platseebot pluss 10 mg empaglifloosiini pluss metformiini või platseebot pluss 25 mg empaglifloosiini pluss metformiini.

¹ Täisanalüüsiandmestiku (FAS (*full analysis set*)) (tähelestatud juhud; (OC, *observed cases*)) korduvate hindamiste segatud toime mudelid (MMRM, *mixed-effects models for repeated measurements*) hõlmasid ravieelset HbA_{1c}, ravieelset eGFR-i (MDRD), geograafilist piirkonda, visiiti, ravi ning visiidil tehtud ravimuudatusi. FPG hõlmab ka ravieelset FPG-d.

² Ei hinnatud statistilise tähtsuse osas; ei kuulu teiseste tulemusnäitajate analüüsimeeskonda

³ Täisanalüüsiandmestiku (uuringus lõpuni mitteosalenuid käsitleti kui ravikatkestajaid; NCF, *non-completers considered failures*) logistiline regressioon hõlmab ravieelset HbA_{1c}, ravieelset eGFR-i (MDRD), geograafilist piirkonda ja ravi; tugineb patsientidel, kelle ravieelne HbA_{1c} on $\geq 7\%$ ja rohkem

Kardiovaskulaarne ohutus

Empaglifloosiini kardiovaskulaarsete tüsistuste uuring (EMPA-REG OUTCOME)

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus EMPA-REG-OUTCOME võrreldi 2. tüüpi suhkurtõve ja olemasoleva kardiovaskulaarse haigusega patsientidel standardravile lisatud empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annuseid (koondandmed) platseeboga. Kokku raviti 7020 patsienti (empaglifloosiin 10 mg: 2345; empaglifloosiin 25 mg: 2342; platseebo: 2333), kelle jälgimise mediaan oli 3,1 aastat. Keskmine vanus oli 63 aastat, keskmine HbA_{1c} oli 8,1% ja 71,5% patsientidest olid meessoost. Uuringu alguses kasutas 74% patsientidest metformiini, 48% insuliini ja 43% sulfonüüluureat. Ligikaudu pooltel patsientidest (52,2%) oli eGFR 60...90 ml/min/1,73 m²; 17,8%-l patsientidest 45...60 ml/min/1,73 m² ja 7,7%-l patsientidest 30...45 ml/min/1,73 m².

12. nädalal täheldati HbA_{1c} kohandatud keskmise paranemist võrreldes ravieelsete näitajatega platseeborühmas 0,11% (0,02) ning empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades vastavalt 0,65% (0,02) ja 0,71% (0,02). Pärast esimest 12 ravinädalat optimeerus glükoosisisalduse kontroll sõltumatult uuringuravist. Seetõttu oli 94. nädalaks toime nõrgenenud ning HbA_{1c} kohandatud keskmise paranemine oli platseeborühmas 0,08% (0,02) ning empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades vastavalt 0,50% (0,02) ja 0,55% (0,02).

Empaglifloosiin oli tõhusam kui platseebo esmase liitluse näitaja vältimisel, mis koosnes kardiovaskulaarsest suremusest, mittefataalsest müokardiinfarktist või mittefataalsest insuldist. Selle liitluse näitaja vähenemine saavutati peamiselt kardiovaskulaarsete surmajuhtumite olulise vähenemise arvel, samas kui puudus oluline muutus mittefataalsete müokardiinfarktide ja mittefataalsete insultide arvus. Kardiovaskulaarsete surmade vähenemine oli empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg rühmades võrdne ning seda kinnitas üldise elulemuse paranemine (vt tabel 5).

Tabel 5 Ravitoime esmase liitluse näitaja, selle komponentide ja suremuse põhjal^a

	Platseebo	Empaglifloosiin^b
N	2333	4687
Aeg esimese kardiovaskulaarse surma, mittefataalse müokardiinfarkti või mittefataalse insuldini N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95,02% CI) [*]		0,86 (0,74; 0,99)
Paremuse p-väärtus		0,0382
Kardiovaskulaarsete surmade arv (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-väärtus		< 0,0001
Mittefataalsete müokardiinfarktide arv (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-väärtus		0,2189
Mittefataalsete insultide arv (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI) [*]		1,24 (0,92; 1,67)
p-väärtus		0,1638
Kõikide surmajuhtumite arv (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI) [*]		0,68 (0,57; 0,82)
p-väärtus		< 0,0001
Mittekardiovaskulaarsete surmade arv (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Riskitiheduste suhe vs. platseebo (95% CI) [*]		0,84 (0,60; 1,16)

^a Ravirühm, st patsiendid, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit

^b Empaglifloosiini 10 mg ja 25 mg annused kokku

^{*} Kuna uuringuandmed kaasati vaheanalüüsi, kohandus neile kahepoolne 95,02% usaldusvahemik, mis vastab oluliselt alla 0,0498 jäävale p-väärtusele.

Empaglifloosiini samaaegselt DPP-4 inhibiitoritega kasutatavatel patsientidel ja mustanahalistel patsientidel ei ole kardiovaskulaarse suremuse ennetamise efektiivsus lõplikult tõestatud, kuna nende

rühmade esindatus EMPA-REG-OUTCOME uuringus oli piiratud.

Haiglaravi vajav südamepuudulikkus

Uuringus EMPA-REG OUTCOME vähendas empaglifloosiin haiglaravi vajava südamepuudulikkuse tekkeriski võrreldes platseeboga (empaglifloosiin 2,7%; platseebo 4,1%; riskitiheduste suhe 0,65; 95% CI 0,50; 0,85).

Nefropaatia

Uuringus EMPA-REG OUTCOME oli näitaja „aeg kuni esimese nefropaatiajuhuni“ riskitiheduste suhe 0,61 (95% CI 0,53; 0,70): empaglifloosiin (12,7%) vs. platseebo (18,8%).

Lisaks ilmnes empaglifloosiini korral ravieelse makroalbuminuuria patsientidel suurem (riskitiheduste suhe 1,82; 95% CI 1,40; 2,37) püsiva normo- või mikroalbuminuuria (49,7%) esinemissagedus võrreldes platseeboga (28,8%).

Linagliptiini kardiovaskulaarse ja renaalset ohutuse uuring (CARMELINA)

Topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus CARMELINA hinnati 2. tüüpi suhkurtõve ja suurenenud KV riskiga (mida tõendas kinnitatud makrovaskulaarse või renaalset haiguse anamnees) patsientidel standardravile lisatud linagliptiini kardiovaskulaarset ja renaalset ohutust võrreldes platseeboga (vt lõik 5.1). Kokku raviti 6979 patsienti (5 mg linagliptiiniga: 3494, platseeboga: 3485) ja järelkontrolli mediaankestus oli 2,2 aastat. Uuringupopulatsioon hõlmas 1211 (17,4%) patsienti vanuses ≥ 75 aastat, keskmine HbA_{1c} oli 8,0%, 63% oli meessoost. Ligikaudu 19% populatsioonist oli eGFR 45...60 ml/min/1,73 m², 28%-l 30...45 ml/min/1,73 m² ja 15%-l < 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptiin ei suurendanud KV surma, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti või mitteletaalse lõppega insuldi koondtulemusnäitaja esinemisriski [riskitiheduste suhe 1,02; (95% CI 0,89; 1,17); $p = 0,0002$ mittehalvemuse puhul] ega renaalset surma, lõppstaadiumis neeruhaiguse või eGFR-i püsiva vähemalt 40% vähenemise koondtulemusnäitaja esinemisriski [riskitiheduste suhe 1,04; (95% CI 0,89; 1,22)]. Albuminuuria progresseerumise analüüside puhul (muutus normoalbuminuriast mikro- või makroalbuminuriaks või mikroalbuminuriast makroalbuminuriaks) oli linagliptiini hinnanguline riskitiheduste suhe võrreldes platseeboga 0,86 (95% CI 0,78; 0,95). Lisaks ei suurendanud linagliptiin südamepuudulikkusest tingitud hospitaliseerimise riski [riskitiheduste suhe 0,90; (95% CI 0,74; 1,08)]. KV surma ega üldsuremuse riski suurenemist ei täheldatud.

Selle uuringu ohutusandmed olid kooskõlas linagliptiini eelneva teadaoleva ohutusprofiiliga.

Linagliptiini kardiovaskulaarse ohutuse uuring (CAROLINA)

Topeltpimedas paralleelrühmadega uuringus CAROLINA hinnati linagliptiini kardiovaskulaarset ohutust võrreldes glimepiriidiga, lisatuna 2. tüüpi suhkurtõve ja suurenenud KV riskiga patsientide standardravile. Kokku raviti 6033 patsienti (3023 neist said 5 mg linagliptiini ja 3010 said 1...4 mg glimepiriidi) ja nende järelkontrolli mediaankestus oli 6,25 aastat. Keskmine vanus oli 64 aastat, keskmine HbA_{1c} oli 7,15% ja 60% olid meessoost. Ligikaudu 19% populatsioonist oli eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Uuringu eesmärk oli näidata esmase kardiovaskulaarse tulemusnäitaja (kardiovaskulaarse surma või esmakordse, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti (MI) või mitteletaalse lõppega insuldi koondnäitaja) mittehalvemust. Lisatuna 2. tüüpi suhkurtõve ja suurenenud KV riskiga täiskasvanud patsientide standardravile, ei suurendanud linagliptiin KV surma, mitteletaalse lõppega müokardiinfarkti ega mitteletaalse lõppega insuldi koondtulemusnäitaja esinemisriski [riskitiheduste suhe 0,98; (95% CI 0,84; 1,14); $p < 0,0001$ mittehalvemuse puhul] võrreldes glimepiriidiga (vt tabel 6).

Tabel 6 Olulised kardiovaskulaarsed tüsistused ja suremus rahvirühmade kaupa uuringus CAROLINA

	Linagliptiin 5 g		Glimepiriid (1...4 mg)		Riskitiheduste suhe
	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemis-sagedus 1000 PA* kohta	Uuringus osalejate arv (%)	Esinemis-sagedus 1000 PA* kohta	(95% CI)
Patsientide arv	3023		3010		
Esmane KV koondtulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm, mitteletaalse lõppega MI, mitteletaalse lõppega insult)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Üldsuremus	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78;1,06)
KV surm	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PA = patsientaasta

** Mittehalvemuse analüüs, mis näitab, et riskitiheduste suhte ülemine usalduspiir 95% CI on alla 1,3

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Glyxambi'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi suhkurtõve näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Glyxambi's sisalduva empaglifloosiini ja linagliptiini imendumise kiirus ja ulatus vastab empaglifloosiini ja linagliptiini biosaadavusele ravimite manustamisel eraldi tablettidena. Empaglifloosiini ja linagliptiini monoteraapia farmakokineetikat on põhjalikult kirjeldatud nii tervetel uuringus osalejatel kui 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel. Farmakokineetika tervetel uuringus osalejatel ja 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel oli üldiselt sarnane.

Toidu toime Glyxambile sarnanes ravimpreparaadi individuaalsete toimeainete korral täheldatule. Glyxambi't võib seetõttu võtta söögiaegadest sõltumata.

Empaglifloosiin

Imendumine

Annuse suukaudse manustamise järel imendus empaglifloosiin kiiresti, saavutades plasma tippkontsentratsiooni (t_{max} mediaan) 1,5 tundi pärast manustamist. Seejärel plasmakontsentratsioon vähenes bifaasiliselt, kiire jaotumisfaasi ja suhteliselt aeglase terminaalfaasiga. 10 mg empaglifloosiini manustamisel üks kord ööpäevas oli plasma tasakaalukontsentratsiooni keskmine AUC 1870 nmol/h ja C_{max} 259 nmol/l; 25 mg empaglifloosiini üks kord ööpäevas manustamisel olid need väärtused vastavalt 4740 nmol/h ja 687 nmol/l. Empaglifloosiini süsteemne ekspositsioon suurenes annussõltuval viisil. Empaglifloosiini ühekordse annuse ja tasakaalukontsentratsiooni farmakokineetilised parameetrid viitavad lineaarsele farmakokineetikale ajas.

25 mg empaglifloosiini manustamisel pärast suure rasva- ja kalorisaldusega söögikorda oli ekspositsioon veidi väiksem; paastutingimustega võrreldes vähenes AUC ligikaudu 16% ja C_{max} ligikaudu 37%. Kõnealust toidu toimet empaglifloosiini farmakokineetikale ei peetud kliiniliselt oluliseks, mistõttu empaglifloosiini võib manustada koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Näiline jaotusruumala tasakaalukontsentratsioonil on populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal hinnanguliselt 73,8 l. Pärast [¹⁴C]-empaglifloosiini suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele, jaotus sellest erütrotsüütidesse ligikaudu 37% ning plasmavalkudega seondus 86%.

Biotransformatsioon

Inimese plasmas ei tuvastatud empaglifloosiini peamisi metaboliite; kõige sagedamini esinenud metaboliidid olid kolm glükuroniidkonjugaati (2-, 3- ja 6-O-glükuroniid). Iga metaboliidi süsteemne ekspositsioon oli vähem kui 10% kogu ravimiga seotud ekspositsioonist. *In vitro* uuringute alusel võib arvata, et empaglifloosiini peamine metabolismitee inimestel on glükuroonimine uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaaside UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ja UGT1A9 vahendusel.

Eritumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüside kohaselt on empaglifloosiini näiline lõplik eritumise poolväärtusaeg hinnanguliselt 12,4 tundi ja näiline kliirens suukaudsel manustamisel 10,6 l/h. Empaglifloosiini suukaudsel manustamisel olid isikutevahelised erinevused ja jääkerinevused vastavalt 39,1% ja 35,8%. Kord ööpäevas manustamisel saavutati empaglifloosiini tasakaaluseisundi plasmakontsentratsioon viiendaks annuseks. Tasakaalukontsentratsioonil täheldati kooskõlas poolväärtusajaga plasma AUC suhtes kuni 22% akumuleerumist.

Pärast [¹⁴C]-empaglifloosiini lahuse suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele eritus ligikaudu 96% ravimiga manustatud radioaktiivsusest väljaheitega (41%) või uriiniga (54%). Valdav osa roojaga eritatud ravimiga seotud radioaktiivsusest oli muutumata lähteravim, ligikaudu pool uriiniga eritatud ravimiga seotud radioaktiivsusest oli muutumata lähteravim.

Linagliptiin

Imendumine

Pärast 5 mg annuse suukaudset manustamist tervetele vabatahtlikele või patsientidele imendus linagliptiin kiiresti, kusjuures maksimaalne plasmakontsentratsioon (T_{\max} mediaan) saabus 1,5 tundi pärast annustamist.

Pärast linagliptiini 5 mg annuse manustamist üks kord ööpäevas saabub tasakaalukontsentratsioon plasmas pärast kolmandat annust. Linagliptiini plasma AUC suurenes ligikaudu 33% pärast 5 mg annuse manustamist tasakaaluseisundis, võrreldes esimese annusega. Linagliptiini AUC intraindividuaalsed ja interindividuaalsed variatsioonikoeffitsiendid olid väikesed (vastavalt 12,6% ja 28,5%). Vastavalt linagliptiini kontsentratsioonist sõltuvale seandumisele DPP-4-ga on farmakokineetika, põhinedes kogu tsirkuleeriva linagliptiini kogusel, mittelineaarne. Küll aga suurenes linagliptiini plasma kogu-AUC vähem kui annusega proportsionaalselt, samas kui seandumata aine AUC suureneb umbes annusega proportsionaalselt.

Linagliptiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 30%. Linagliptiini manustamisel koos rasvarikka toiduga pikenes C_{\max} saavutamise aeg 2 tunni võrra ning C_{\max} vähenes 15% võrra, kuid mingit mõju AUC_{0-72h} -le ei täheldatud. Seoses C_{\max} ja T_{\max} muutustega ei ole oodata mingit kliiniliselt olulist mõju, mistõttu linagliptiini võib manustada söögijast olenematult.

Linagliptiini plasma $AUC_{\tau,ss}$ ja $C_{\max,ss}$ tasakaalukontsentratsioonid olid linagliptiini kasutamisel annuses 5 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul vastavalt 153 nmol/h/l ja 12,9 nmol/l.

Jaotumine

Koeseonduvuse tulemusena on pärast 5 mg linagliptiini veenisest ühekordset annust tervetel inimestel tasakaaluseisundis keskmine näiline jaotusruumala ligikaudu 1110 liitrit, mis näitab, et linagliptiin jaotub ulatuslikult kudedesse. Linagliptiini seonduvus plasmavalkudega sõltub kontsentratsioonist, vähenedes 1 nmol/l korral umbes 99%-lt kuni 75...89%-ni ≥ 30 nmol/l korral, mis kajastab DPP-4-ga seonduvuse küllastumist linagliptiini kontsentratsioonide tõustes. Kõrgete kontsentratsioonide puhul, kui DPP-4 on täielikult küllastunud, seonduvus 70...80% linagliptiinist muude plasmavalkude kui DPP-4-ga – järelikult 20...30% ei seonduvud plasmas.

Biotransformatsioon

Pärast ^{14}C -märgistusega 10 mg linagliptiini suukaudset manustamist eritus ligikaudu 5% radioaktiivsusest uriiniga. Metabolism mängib linagliptiini eliminatsioonis teisejärgulist rolli. Avastati üks peamine metaboliit, mille suhteline tasakaalukontsentratsioon on 13,3% linagliptiini kontsentratsioonist. See osutus farmakoloogiliselt inaktiivseks ja ei toeta seega linagliptiini DPP-4 inhibeerivat toimet plasmas.

Eritumine

Linagliptiini kontsentratsioonid plasmas langevad kolme faasiliselt, omades pikka poolväärtusaega (linagliptiini lõplik poolväärtusaeg üle 100 tunni), mis on peamiselt tingitud linagliptiini küllastuvast, kindlast seonduvusest DPP-4-ga ning ei soodusta ravimi kumuleerumist. Linagliptiini kumuleerumiseks efektiivne poolväärtusaeg on ligikaudu 12 tundi, nagu on kindlaks tehtud pärast linagliptiini korduvate 5 mg annuste suukaudset manustamist.

Pärast [^{14}C] linagliptiini annuse suukaudset manustamist tervetele inimestele eritus ligikaudu 85% manustatud radioaktiivsusest väljaheitega (80%) või uriiniga (5%) 4 päeva jooksul pärast manustamist. Renaalne kliirens tasakaaluseisundis oli ligikaudu 70 ml/min.

Neerufunktsiooni kahjustus

Empaglifloosin

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ($\text{eGFR} < 30 \dots < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ja neerupuudulikkuse või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel suurenes empaglifloosiini AUC normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 18%, 20%, 66% ja 48%. Empaglifloosiini plasma tippkontsentratsioon oli mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega ja lõppstaadiumi neerupuudulikkusega / lõppstaadiumi neeruhaigusega isikutel sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Empaglifloosiini plasma tippkontsentratsioon oli kerge ja raske neerufunktsiooni kahjustusega isikutel ligikaudu 20% suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et empaglifloosiini näiline suukaudne kliirens vähenes koos eGFR-i vähenemisega, põhjustades ravimi ekspositsiooni suurenemist (vt lõik 4.2).

Linagliptiin

Erinevate astmetega kroonilise neerufunktsiooni kahjustusega patsientide ja normaalse neerufunktsiooniga uuringus osalejate võrdlemiseks viidi linagliptiini (5 mg annuse) farmakokineetika hindamiseks läbi korduvannuste avatud uuring. Uuringusse olid kaasatud patsiendid, kel esines neerupuudulikkus, mis oli kreatiniini kliirensi alusel klassifitseeritud kergeks (50...< 80 ml/min), mõõdukaks (30...< 50 ml/min) ja raskeks (< 30 ml/min), ning ka hemodialüüsravi saavad lõppstaadiumis neeruhaigusega patsiendid. Lisaks võrreldi 2. tüüpi suhkurtõve ja raske neerufunktsiooni kahjustusega (< 30 ml/min) patsiente normaalse neerufunktsiooniga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidega.

Tasakaaluseisundis oli kerge neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel linagliptiini kontsentratsioon võrreldav tervetel inimestel täheldatuga. Mõõduka neerufunktsiooni kahjustuse korral täheldati kontsentratsiooni mõõdukat, umbes 1,7-kordset tõusu, võrreldes kontrollrühmaga. Raske

neerupuudulikkusega 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidel oli kontsentratsioon suurenenud umbes 1,4 korda, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga 2. tüüpi suhkurtõvega patsientidega. Linagliptiini AUC prognoosid tasakaalukontsentratsiooni korral lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel näitasid mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidega võrreldavat kontsentratsiooni. Lisaks ei ole linagliptiin arvatavasti terapeutiliselt olulisel määral eemaldatav hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi abil. (vt lõik 4.2)

Maksafunktsiooni kahjustus

Empaglifloosin

Kerge, mõõduka või raske maksapuudulikkusega (Child-Pugh' klassifikatsiooni järgi) patsientidel suurenes empaglifloosini AUC normaalse maksafunktsiooniga uuringus osalejatega võrreldes vastavalt 23%, 47% ja 75% ning C_{max} ligikaudu 4%, 23% ja 48% (vt lõik 4.2).

Linagliptiin

Kerge, mõõduka ja raske maksapuudulikkusega (vastavalt Child-Pugh' klassifikatsioonile) ilma suhkurtõveta patsientidel oli linagliptiini keskmine AUC ja C_{max} pärast linagliptiini korduvate 5 mg annuste manustamist sarnane tervetel uuringus osalejatel täheldatuga.

Kehamassi indeks (KMI)

Glyxambi annuse kohandamine kehamassi indeksi põhiselt ei ole vajalik. Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei olnud kehamassi indeksil kliiniliselt olulist toimet empaglifloosini ega linagliptiini farmakokineetikale.

Sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei olnud sool kliiniliselt olulist mõju empaglifloosini ega linagliptiini farmakokineetikale.

Rass

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi ja asjaomaste I faasi uuringute kohaselt ei olnud rassist kliiniliselt olulist mõju empaglifloosini ega linagliptiini farmakokineetikale.

Eakad

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi kohaselt ei olnud vanusel kliiniliselt olulist toimet empaglifloosini ega linagliptiini farmakokineetikale. Eakate uuringus osalejate (65...80-aastased) linagliptiini kontsentratsioonid plasmas olid võrreldavad nooremate uuringus osalejate näitajatega.

Lapsed

Empaglifloosin

Laste 1. faasi uuringus uuriti empaglifloosini (5 mg, 10 mg ja 25 mg) farmakokineetikat ja farmakodünaamikat 2. tüüpi diabeediga ≥ 10 - kuni < 18 -aastastel lastel ja noorukitel. Täheldatud farmakokineetilised ja farmakodünaamilised vastused olid samasugused nagu täiskasvanud patsientidel.

Linagliptiin

Laste 2. faasi uuringus uuriti 1 mg ja 5 mg linagliptiini farmakokineetikat ja farmakodünaamikat 2. tüüpi diabeediga ≥ 10 - kuni < 18 -aastastel lastel ja noorukitel. Täheldatud farmakokineetilised ja farmakodünaamilised vastused olid samasugused nagu täiskasvanud patsientidel. DPP-4 madalaima kontsentratsiooni inhibeerimisel toimis linagliptiin 5 mg annus paremini kui 1 mg annus (72% vs. 32%, $p = 0,0050$) ning tagas HbA_{1c} arvuliselt suurema vähenemise võrreldes ravieelsete näitajatega (-0,63% vs. -0,48%, statistiliselt ebaoluline). Tulenevalt andmekogumi piiratud iseloomust tuleb tulemusi tõlgendada ettevaatusega.

Ravimite koostoimed

Glyxambi kasutamise kohta koos teiste ravimpreparaatidega ei ole ravimite koostoimeuuringuid läbi viidud; samas on selliseid uuringuid läbi viidud toimeainetega individuaalselt.

Empaglifloosiini hindamine in vitro

In vitro uuringute põhjal ei inhibeeri, inaktiveeri ega indutseeri empaglifloosiin CYP450 isovorme. Empaglifloosiin ei inhibeeri ensüümi UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ega UGT2B7. Seetõttu peetakse vähetõenäoliseks CYP450 ja UGT peamiste isovormidega seotud ravimitevaheliste koostoimete teket empaglifloosiini kasutamisel koos nende ensüümide substraatidega.

In vitro andmete alusel võib arvata, et empaglifloosiini peamine metabolismitee inimesel on glükuronidatsioon uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaaside UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ja UGT2B7 poolt.

Inimesel on empaglifloosiin seondumises osalevate transporterite OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3, kuid mitte orgaaniliste anioonide transporteri 1 (OAT1) ja orgaaniliste kationide transporteri 2 (OCT2) substraat. Empaglifloosiin on P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnanäärmevähi resistentsusproteiini substraat (BCRP, *breast cancer resistance protein*).

Empaglifloosiin ei inhibeeri terapeutiliste annuste juures P-gp-d. *In vitro* uuringute põhjal peetakse koostoimete teket empaglifloosiini ja P-gp substraadiks olevate ravimpreparaatide vahel vähetõenäoliseks. Empaglifloosiini samaaegne manustamine P-gp substraadi digoksiiniga suurendas digoksiini AUC väärtust 6% ja C_{max} väärtust 14%. Neid muutusi ei peetud kliiniliselt olulisteks.

Empaglifloosiin ei inhibeeri kliiniliselt oluliste plasmakontsentratsioonide juures *in vitro* inimese orgaaniliste anioonide transporterid OAT3, OATP1B1 ja OATP1B3, mistõttu peetakse ravimitevahelisi koostoimeid nende orgaaniliste anioonide transporterite substraatidega vähetõenäoliseks.

Linagliptiini hindamine in vitro

Linagliptiin oli OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- ja OCTN2 substraat, mis viitab võimalikule OATP8-vahendatud hepaatilisele seondumisele, OCT2-vahendatud renaalsele seondumisele ja OAT4-, OCTN1- ja OCTN2-vahendatud renaalsele sekretsioonile ja linagliptiini tagasiimendumisele *in vivo*. Linagliptiin mõjutas kergelt kuni nõrgalt OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 ja OATP2 aktiivsust.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Rottidel viidi läbi kuni 13-nädalased empaglifloosiini ja linagliptiini kombinatsiooni üldtoksilisuse uuringud.

Hepatotsellulaarse nekroosi piirkondi leiti kombinatsioonirühmades annustel linagliptiin ≥ 15 mg/kg pluss empaglifloosiin 30 mg/kg (3,8 korda suurem kui linagliptiini kliiniline ekspositsioon ja 7,8 korda suurem kui empaglifloosiini kliiniline ekspositsioon) ning samuti empaglifloosiini monoterapia rühmas, kuid mitte kontrollrühmas. Selle leiu kliiniline tähtsus on seni teadmata.

Inimesel raviannustega saavutatavast ekspositsioonist küllaldaselt määral suurema ekspositsiooni puhul ei omanud empaglifloosiini ja linagliptiini kombinatsioon teratogeenset toimet ega olnud emasloomale toksiline. Empaglifloosiini eraldi manustamisel, linagliptiini eraldi manustamisel ja ravimikombinatsiooni manustamisel ei täheldatud kahjulikku mõju neerude arengule.

Empaglifloosiin

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, fertiilsuse ja varase arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Närilistel ja koertel tehtud pikaajalistes toksilisusuuringutes täheldati toksilisuse tunnuseid plasmakontsentratsioonidel, mis olid empaglifloosiini kliinilistest annustest 10 või rohkem korda kõrgemad. Enamus toksilisusest oli kooskõlas glükoosi uriiniga eritumise ja elektrolüütide tasakaalu häirete sekundaarsete farmakoloogiliste tagajärgedega, sealhulgas kehakaalu ja keha rasvasisalduse vähenemine, suurenenud toidutarbimine, kõhulahtisus, dehüdratsioon, seerumi glükoosisisalduse vähenemine ja teiste seeruminäitajate tõus, mis peegeldavad valguainevahetuse suurenemist ja glükoneogeneesi, uriini muutused, näiteks polüuuria ja glükosuuria ja mikroskoopilised muutused, sealhulgas mineraliseerumine neerudes ja mõnes pehmes koes ning veresoonte kudedes. Mõnel liigil täheldati neerudes liigest farmakoloogilisest toimest tingitud mikroskoopilisi muutusi, sealhulgas neerutorukeste laienemist ning neerutorukeste ja neeruvaagna mineraliseerumist ligikaudu 4 korda suurema kliinilise AUC juures kui empaglifloosiini 25 mg annusega saavutata.

2-aastases kartsinogeensusuuringus ei suurendanud empaglifloosiin kasvajate esinemissagedust emastel rottidel kuni suurima annuseni 700 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 72 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon AUC põhjal. Isastel rottidel täheldati suurimate annuste juures ravist tulenevaid healoomulisi vaskulaarseid proliferatiivseid kahjustusi (hemangiioome) mesenteeriumi lümfisõlmedes, kuid neid ei täheldatud annusel 300 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 26 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Rottidel täheldati annusel 300 mg kg kohta ööpäevas munandi interstitsiaalrakkude kasvajate suuremat esinemissagedust, kuid seda ei täheldatud annusel 100 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 18 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Mõlemad kasvajakasvavad on rottidel sagedased ja on vähetõenäoline, et need tulemused oleks inimestel asjakohased.

Empaglifloosiin ei suurendanud kasvajate esinemissagedust emastel hiirtel kuni annuseni 1000 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 62 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Empaglifloosiin tekitas isastel rottidel annusel 1000 mg kg kohta ööpäevas neerukasvajaid, kuid neid ei täheldatud annusel 300 mg kg kohta ööpäevas, mis on ligikaudu 11 korda suurem kui empaglifloosiini maksimaalne kliiniline ekspositsioon. Nende kasvajate tekkemehhanism on seotud isaste hiirte loomuliku neeruhaiguste eelsoodumusega ja see metaboolne rada ei esine inimestel. Isastel hiirtel esinevaid neerukasvajaid ei peeta inimeste jaoks asjakohasteks.

Raviannustega inimesel saavutatavast ekspositsioonist küllaldasel määral suurema ekspositsiooni puhul ei omanud empaglifloosiin kõrvalmõju fertiilsusele või varasele lootearengule. Organtekke ajal manustatud empaglifloosiin ei olnud teratogeenne. Emasloomale mürgistel annustel põhjustas empaglifloosiin rottidel jäsemeluude paindeid ja suurendas küülikutel embrüote ja loodete hukkumist.

Rottidel läbi viidud empaglifloosiini pre- ja postnataalse toksilisuse uuringutes täheldati järglaste kaalu vähenemist emasloomade ekspositsiooni korral, mis ületas empaglifloosiini maksimaalse kliinilise ekspositsiooni ligikaudu 4-kordselt. Sellist toimet ei täheldatud empaglifloosiini maksimaalse kliinilise ekspositsiooniga võrdse süsteemse ekspositsiooni juures. Selle leiu tähtsus inimestel ei ole teada.

Rottidel läbi viidud juveniilse toksilisuse uuringus, kus empaglifloosiini manustati 21. postnataalsest päevast kuni 90. postnataalse päevani, täheldati juveniilsetel rottidel mittekahjulikku, minimaalset kuni kergelt neerutuubulite ja neeruvaagna laienemist ainult annustel 100 mg/kg/ööpäevas, mis on ligikaudu 11 korda suurem kui 25 mg maksimaalne kliiniline annus. Pärast 13-nädalast ravimivaba taastumisperioodi neid leide ei tuvastatud.

Linagliptiin

Farmakoloogilise ohutuse, genotoksilisuse, fertiilsuse ja varase arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Närilistel ja makaakidel läbi viidud pikaajalistes toksilisusuuringutes täheldati toksilisuse tunnuseid ekspositsioonidel, mis olid linagliptiini kliinilistest annustest üle 300 korra suuremad.

Hiirtel ja rottidel olid toksilisuse peamisteks sihtorganiteks maks, neerud ja seedetrakt.

Ekspositsioonidel, mis olid kliinilisest ekspositsioonist üle 1500 korra suuremad, täheldati rottidel kõrvaltoimeid reproduktiivsüsteemi organitele, kilpnäärmele ja lümfisüsteemile. Koertel täheldati keskmiste annuste puhul tugevaid pseudoallergilisi reaktsioone, mis põhjustasid sekundaarselt kardiovaskulaarseid muutusi, mida peeti koeraspetsiifiliseks. Rohkem kui 450-kordse kliinilise ekspositsiooni puhul olid makaakidel toksilisuse sihtorganiteks maks, neerud, magu, reproduktiivsüsteemi organid, harknääre, põrn ja lümfisõlmed. Rohkem kui 100-kordse kliinilise ekspositsiooni puhul oli makaakidel peamiseks leiuks mao ärritus.

2-aastane suukaudse annuse kartsinogeensusuuring rottidel ja hiirtel ei andnud kartsinogeensuse tõendeid rottidel ega isashiirtel. Pahaloomuliste lümfoomide oluliselt suuremat esinemissagedust, mida täheldati ainult emashiirtel ja kõige suuremate annuste (> 200 korda suurem kui ekspositsioon inimesel) korral, ei peeta inimese puhul oluliseks. Neil uuringuil põhinevalt ei ole inimestel kartsinogeensuse ohtu.

900-kordse kliinilise ekspositsiooni puhul ei omanud linagliptiin kahjulikku toimet fertiilsusele ega varasele lootearengule. Organogeneesi ajal manustatud linagliptiin ei olnud teratogeenne. Alles emasloomadele toksilistel annustel põhjustas linagliptiin rottidel kergelt luustumise peetust ja suurendas küülikutel embrüode ja loodete hukkumist.

Rottidel läbi viidud linagliptiini pre- ja postnataalse toksilisuse uuringutes täheldati järglaste kaaluibe vähenemist emaslooma ekspositsiooni korral, mis ületas linagliptiini maksimaalse kliinilise ekspositsiooni ligikaudu 1500-kordselt. Sellist toimet ei täheldatud linagliptiini maksimaalsest kliinilisest ekspositsioonist 49 korda suurema süsteemse ekspositsiooni juures.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glyxambi 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Mannitool (E421)

Eelželatiniseerituditärklis (mais)

Maisitärklis

Kopovidoon (nominaalne K-väärtus 28)

Krospovidoon (B-tüüp)

Talk

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate

Hüpromelloos 2910

Mannitool (E421)

Talk

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 6000

Kollane raudoksiid (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti tuum

Mannitool (E421)

Eelželatiniseerituditärklis (mais)

Maisitärklis

Kopovidoon (nominaalne K-väärtus 28)

Krospovidoon (B-tüüp)

Talk

Magneesiumstearaat

Õhuke polümeerikate
Hüpromelloos 2910
Mannitool (E421)
Talk
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 6000
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üksikannusteks perforeeritud PVC/PVDC/alumiiniumblistrid.
Pakendid sisaldavad 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1; 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 ja 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Glyxambi 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/16/1146/001 (7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)

Glyxambi 25 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
EU/1/16/1146/010 (7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/011 (10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/012 (14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/013 (28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/014 (30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/015 (60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/016 (70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/017 (90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/16/1146/018 (100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{KK.AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glyxambi 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/linagliptinum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 10 mg empagliflosiini ja 5 mg linagliptiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1146/001 7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/002 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/003 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/004 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/005 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/006 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/007 70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/008 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/009 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTERPAKEND (PERFOREERITUD)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletid
empagliflozinum/linagliptinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glyxambi 25 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
empagliflozinum/linagliptinum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

Üks tablett sisaldab 25 mg empagliflosiini ja 5 mg linagliptiini.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/16/1146/010 7 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/011 10 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/012 14 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/013 28 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/014 30 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/015 60 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/016 70 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/017 90 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/16/1146/018 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTERPAKENDIL

BLISTERPAKEND (perforeeritud)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletid
empagliflozinum/linagliptinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Glyxambi 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid Glyxambi 25 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid empaglifloosiin/linagliptiin (*empagliflozinum/linagliptinum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Glyxambi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Glyxambi võtmist
3. Kuidas Glyxambi't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Glyxambi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Glyxambi ja milleks seda kasutatakse

Glyxambi on suhkurtõvevastane ravim, mis sisaldab kahte toimeainet, empaglifloosiini ja linagliptiini:

- Empaglifloosiini toime avaldub neerudes oleva valgu, naatriumi-glükoosi kotransporter₂ (SGLT₂) blokeerimisena. SGLT₂ takistab glükoosi eritumist uriini, põhjustades vere filtreerimise ajal neerudes glükoosi tagasiimendumist vereringesse. Seda valku blokeerides kutsub ravim esile glükoosi (veresuhkru), naatriumi (soola) ja vee eemaldamise uriini kaudu. See omakorda vähendab 2. tüüpi suhkurtõve tõttu kõrgeenenud glükoosisisaldust veres.
- Linagliptiini toime on teistsugune – see võimaldab kõhunäärmel rohkem insuliini toota ja vere glükoosisisaldust langetada. Selle toime saavutamiseks blokeerib ravim valku nimetusega DPP-4.

Glyxambi lisatakse metformiinile ja/või sulfonüüluureale 2. tüüpi suhkurtõvega täiskasvanud patsientidel, kelle suhkurtõbi ei allu ravile metformiini ja/või sulfonüüluureaga kombinatsioonis empaglifloosiiniga või metformiini ja/või sulfonüüluureaga kombinatsioonis linagliptiiniga.

Glyxambi't võib kasutada ka empaglifloosiini ja linagliptiini eraldi tablettide võtmise asemel. Sel juhul ei tohi seda ravimit võttes neid üksiktablette enam võtta.

Ravi ajal tuleb jätkata dieedi järgimist ja säilitada füüsiline koormus nii, nagu teie arst, apteeker või meditsiiniõde on teile soovitanud.

Mis on 2. tüüpi suhkurtõbi?

2. tüüpi suhkurtõbi on haigusseisund, mille põhjuseks on nii teie geenid kui ka elustiil. Kui teil on 2. tüüpi suhkurtõbi, ei pruugi teie kõhunääre toota vere glükoosisisalduse reguleerimiseks vajalikul määral insuliini ja teie organism ei suuda oma insuliini tõhusalt kasutada. Selle tagajärjeks on veresuhkru sisalduse suurenemine ja see võib põhjustada meditsiinilisi probleeme, näiteks südamehaigusi, neeruhaigusi, nägemiskaotust ja verevarustuse vähenemist jäsemetes.

2. Mida on vaja teada enne Glyxambi võtmist

Glyxambi't ei tohi võtta

- kui olete empaglifloosiini, linagliptiini, mis tahes muu SGLT2 inhibiitori (nt dapaglifloosiin, kanaglifloosiin), mis tahes muu DPP-4 inhibiitori (nt sitagliptiin, vildagliptiin) või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist ja ravi jooksul pidage nõu oma arstiga järgmistes olukordades:

- Vedelikukao ennetamise teemal.
- Kui teil on 1. tüüpi suhkurtõbi (teie organism ei tooda insuliini). Glyxambi't ei tohi kasutada 1. tüüpi suhkurtõve raviks.
- Kui teil esineb kiire kaalulangus, iiveldus või oksendamine, kõhuvalu, ülemäärane janu, kiire ja sügav hingamine, segasusseisund, ebataoline unisus või väsimus, magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi ebataoline lõhn, siis võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglaste, sest need sümptomid võivad olla „diabeetilise ketoatsidoosi“ tunnused, mis on suhkurtõve korral harva esineda võiv, kuid raske, mõnikord eluohtlik seisund, mida põhjustab „ketokehade“ arvu suurenemine teie uriinis või veres (tuvastatav analüüsidega). Diabeetilise ketoatsidoosi tekkeriski võivad suurendada pikaajaline paastumine, liigne alkoholitarvitamine, vedelikupuudus kehas või insuliiniannuse äkiline vähendamine või organismi insuliinivajaduse suurenemine mahuka operatsiooni või raske haiguse tõttu.
- Kui te kasutate muid suhkurtõvevastaseid ravimeid, mida teatakse kui sulfonüüluurea preparaate (nt glimepiriid, glipisiid), ja/või insuliini. Teie arst võib vajalikuks pidada nende ravimite annuse vähendamist, kui kasutate samaaegselt Glyxambi't, et vältida teie vere suhkrusisalduse liigset langust (hüpopglükeemia).
- Kui teil on praegu või on varem olnud kõhunäärmehaigus.
- Kui teil on tõsised neeruprobleemid. Arst võib määrata teile muu ravimi.
- Kui olete 75-aastane või vanem, võib ravimist tingitud suurenenud uriinieritus mõjutada teie keha vedelikutasakaalu ja suurendada vedelikukaotuse riski. Vedelikukaotuse võimalikud nähud vt lõik 4.
- Kui olete 75-aastane või vanem, kuna selle ravi alustamine üle 75-aastastel ei ole soovitatav.

Kui teil esineb Glyxambi-ravi ajal ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, pöörduge oma arsti poole:

- Kui teil tekivad ägeda kõhunäärmepeõletiku sümptomid nagu püsiv tugev kõhuvalu. Võimalikud tunnused on loetletud lõigus 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“. Arst peab võib-olla teie ravi muutma.
- Kui teil on iiveldus, kõhulahtisus või palavik, või kui te ei suuda süüa või juua. Need seisundid võivad põhjustada vedelikukaotust. Arst võib paluda teil lõpetada Glyxambi võtmine kuni paranemiseni, et ennetada liiga suurt vedelikukadu.
- Kui teil on raske neerupõletik või palavikuga kulgev kuseteedepõletik. Arst võib paluda teil lõpetada Glyxambi võtmine kuni paranemiseni.
- Kui teil tekivad nahale villid, võib see olla põieendpempfigoidiks nimetatava haiguse tunnus. Arst võib paluda teil lõpetada Glyxambi võtmine.

Kui teil tekivad samal ajal sellised sümptomid nagu valu, tundlikkus, punetus või turse suguelundite või lahkliha piirkonnas koos palaviku või üldise halva enesetundega, pidage otsekohe nõu oma arstiga. Need sümptomid võivad viidata Fournier' gangreenile ehk nekrotiseerivale lahkliha fastsiidile, mis on harvaesinev, kuid raske või isegi eluohtlik nahaaluskude hävitav infektsioon. Fournier' gangreen vajab viivitamatut ravi.

Jalgade hooldus

Kõik suhkurtõvega patsiendid peavad kontrollima regulaarselt oma jalgu ning järgima kõiki tervishoiutöötaja antud soovitusi jalgade hoolduse osas.

Neerufunktsioon

Arst kontrollib teie neerude tööd enne Glyxambi-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal.

Uriini glükoosisisaldus

Ravimi võtmise ajal selle toimemehhanismi tõttu näitavad uriinianalüüsid, et uriin sisaldab suhkrut.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada lastel ja alla 18-aastastel noorukitel, sest neil patsientidel ei ole seda uuritud.

Muud ravimid ja Glyxambi

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Kindlasti peate oma arsti teavitama, kui te kasutate järgmisi ravimeid:

- Te kasutate teisi veresuhkru sisaldust vähendavaid ravimeid, näiteks insuliini või sulfonüüluurea preparaate. Arst võib soovida nende teiste ravimite annust vähendada, et ennetada veresuhkru liigset alanemist.
- Te kasutate kehas vedelikku eemaldavaid ravimeid (diureetikumid). Arst võib paluda teil Glyxambi võtmise lõpetada.
- Te kasutate ravimeid, mis võivad mõjutada empaglifloosiini või linagliptiini lagunemist teie organismis, nt rifampitsiin (antibiootikum, mida kasutatakse tuberkuloosi ravis) või krambihoogudevastased teatud ravimid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal või fenütoin). Glyxambi toime võib nõrgeneda.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Ei ole teada, kas Glyxambi on sündimata lapsele kahjulik. Ettevaatusabinõuna on raseduse ajal soovitatav selle ravimi kasutamist vältida.

Ei ole teada, kas Glyxambi toimeained erituvad rinnapiima. Ärge kasutage seda ravimit imetamise ajal.

Ei ole teada, kas Glyxambi avaldab toimet inimeste viljakusele.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Glyxambi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Selle ravimi kasutamine koos sulfonüüluurea preparaatide või insuliiniga võib põhjustada veresuhkru liigset langust (hüpoglükeemia), mis võib tekitada selliseid sümptomeid nagu värim, higistamine või muutused nägemises, mis omakorda võivad mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Kui teil tekib Glyxambi kasutamise ajal ükskõik milline nimetatud sümptomitest, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu ega masinaid.

3. Kuidas Glyxambi't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui palju ravimit võtta

Tavaline algannus on 10 mg empaglifloosiini pluss 5 mg linagliptiini üks kord ööpäevas. See Glyxambi annus on saadaval 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tablettidena.

Arst otsustab, kas peate annust suurendama ja võtma 1 õhukese polümeerikattega tableti Glyxambi't annuses 25 mg/5 mg (25 mg empaglifloosiini ja 5 mg linagliptiini) üks kord ööpäevas. Kui te võtate

juba 25 mg empaglifloosiini ja 5 mg linagliptiini eraldi tablettidena ja lähete üle Glyxambi'le, võite alustada kohe Glyxambi annusega 25 mg/5 mg.

Neerufunktsiooni kahjustus

Kui teil on neeruprobleeme, siis pidage nõu oma arstiga. Teie arst võib vähendada annust või otsustada kasutada muud ravimit.

Maksafunktsiooni kahjustus

Kui teil on neerufunktsiooni raske kahjustus, siis pidage nõu oma arstiga. Sellisel juhul ei ole Glyxambi kasutamine soovitatav ja teie arst võib otsustada kasutada muud ravimit.

Eakad patsiendid

Ravimi kasutamise kogemus üle 75-aastastel ja vanematel patsientidel on tagasihoidlik. Üle 75-aastastel patsientidel ei tohi ravi Glyxambiga alustada.

Ravimi võtmine

- Neelake tablett tervelt koos veega alla.
- Glyxambi't võib võtta söögiaegadest sõltumata.
- Tableti võib sisse võtta mistahes kellaajal. Proovige tablett iga päev sisse võtta samal kellaajal. See aitab ravimi võtmise vajadust meeles pidada.

Arst võib määrata Glyxambi koos muu suhkurtõvevastase ravimiga. Tervisele parimate tulemuste saamiseks võtke kõiki ravimeid vastavalt arsti juhistele.

Dieedi järgimine ja füüsiline koormus aitab organismil veresuhkrut paremini kasutada. Selle ravimi kasutamise ajal on oluline jätkata arsti soovitatud dieedi ja füüsilise koormusega.

Kui te võtate Glyxambi't rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate seda ravimit rohkem kui ette nähtud, pidage kohe nõu oma arstiga või pöörduge haiglasse. Võtke ravimipakk kaasa.

Kui te unustate Glyxambi't võtta

Kui unustasite tableti võtta, sõltub edasine sellest, millal tuleb võtta järgmine annus.

- Kui järgmise annuseni on 12 tundi või rohkem, võtke Glyxambi sisse kohe kui meenub. Seejärel võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Kui järgmise annuseni on vähem kui 12 tundi, jätke vahelejäänud annus võtmata. Seejärel võtke järgmine annus tavapärasel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui ravim jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Glyxambi võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Kui te lõpetate Glyxambi võtmise, võib teie veresuhkru sisaldus suurenedada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Juhul kui teil esineb ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust arstiga või pöörduge lähimasse haiglasse:

Diabeetiline ketoatsidoos, täheldatud harva (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Diabeetilise ketoatsidoosi haigusnähud on järgmised (vt ka lõik 2, „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“):

- ketokehade arvu suurenemine uriinis või veres

- kiire kaalulangus
- iiveldus või oksendamine
- kõhuvalu
- ülemäärane janu
- kiire ja sügav hingamine
- segasusseisund
- ebatavaline unisus või väsimus
- magusa lõhnaga hingeõhk, magus maitse või metallimaitse suus või uriini või higi imelik lõhn.

See võib tekkida sõltumata vere suhkrusisaldusest. Arst võib ravi selle ravimiga kas ajutiselt või lõplikult peatada.

Võtke kohe ühendust arstiga, kui märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest.

Allergilised reaktsioonid, esineb aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

See ravim võib põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone, sh nõgestõbi (urtikaaria) ning näo, huulte, keele ja kõri turse, mis võib põhjustada hingamis- või neelamisraskust (angioödem).

Kõhunäärme põletik (pankreatiit), esineb aeg-ajalt

See ravim võib põhjustada pankreatiiti, mis avaldub tavaliselt püsiva tugeva kõhuvaluna, mis võib kiirata selga ja millega kaasneb sageli iiveldus või oksendamine. Arst peab teie ravi muutma.

Madal veresuhkur (hüpoglükeemia), mida esineb sageli (võib esineda rohkem kui 1 kasutajal 10-st)

Kui te kasutate Glyxambi't koos mõne teise veresuhkru alandaja, näiteks sulfonüüluurea või insuliiniga, ohustab teid liiga madala veresuhkru (hüpoglükeemia) tekkerisk. Madala veresuhkru tunnused võivad olla muu hulgas:

- värin, higistamine, suur ärevus või segadus, kiire pulss
- suur söögiisu, peavalu.

Arst räägib teile, kuidas korrigeerida madalat veresuhkrusisaldust ja mida teha, kui teil tekib mõni ülalnimetatud tunnus. Kui teil on madala veresuhkru sümptomid, siis võtke glükoositablette, sööge ära suure suhkrusisaldusega suupiste või jooge puuviljamahla. Võimalusel mõõtke oma veresuhkrut ja puhake.

Kusetee nakkus, esineb sageli

Kusetee nakkuse sümptomid on:

- põletav tunne urineerimisel
- hägune uriin
- valu vaagnapiirkonnas või selja keskosas (kui haigestunud on ka neerud)

Urineerimisvajadust või urineerimissagedust võib suurendada ka see, kuidas ravim toimib, kuid tegemist võib olla ka kusetee nakkuse sümptomitega; kui sümptomid süvenevad, peate võtma ühendust oma arstiga.

Kehavedeliku kaotus (dehüdratsioon), esineb aeg-ajalt

Vedelikukaotuse tunnused ei ole spetsiifilised, kuid nendeks võivad olla:

- ebatavaline janu
- pearinglus või tasakaaluhäire püstitõusmisel
- minestamine või teadvusekaotus

Muud Glyxambi võtmisega seotud kõrvaltoimed:

Esineb sageli

- suguelundite pärmseennakkus, nt kandidiaas
- nina või neelu põletik (nasofarüngiit)
- kõha

- tavapärasest suurem uriinikogus või urineerimissagedus
- sügelus
- nahalööve
- amülaasi (ensüüm) sisalduse suurenemine veres
- lipaasi (kõhunäärme ensüüm) aktiivsuse suurenemine veres
- janu

Esineb aeg-ajalt

- pingetunne või valu põie tühjendamisel
- laboratoorseset vereanalüüsides võivad esineda muutused vere rasvasisalduses, vere punaliblede arvu suurenemine (hematokriti suurenemine) ning neerufunktsiooniga seotud muutused (filtratsioonikiiruse vähenemine ja vere kreatiniinisalduses suurenemine)

Esineb harva

- haavandid suus

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- villide teke nahal (põieendpempfigoid)
- nekrotiseeriv lahkliha fastsiit ehk Fournier' gangreen (suguelundite või lahkliha piirkonna pehmete kudede raske infektsioon)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Glyxambi't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on kahjustatud või kahtlane.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Glyxambi sisaldab

- Toimeained on empaglifloosin ja linagliptiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg empaglifloosiini ja 5 mg linagliptiini.
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: mannitool (E421), eelželatiniseeritud tärklis (mais), maisitärklis, kopovidoon, krospovidoon, talk ja magneesiumstearaat.
Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, mannitool (E421), talk, titaandioksiid (E171), makrogool 6000 ja kollane raudoksiid (E172).
- Toimeained on empaglifloosin ja linagliptiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 25 mg empaglifloosiini ja 5 mg linagliptiini.
- Teised koostisosad on:

Tableti tuum: mannitool (E421), eelželatiniseeritud tärklis (mais), maisitärklis, kopovidoon, krosopovidoon, talk ja magneesiumstearaat.

Õhuke polümeerikate: hüpromelloos, mannitool (E421), talk, titaandioksiid (E171), makrogool 6000 ja punane raudoksiid (E172).

Kuidas Glyxambi välja näeb ja pakendi sisu

Glyxambi 10 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on kahvatukollased, ümarate nurkadega kolmnurksed, lamedad ja kaldservadega. Tableti ühel küljel on pimetrükk „10/5“ ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo. Tableti iga külg on 8 mm pikkune.

Glyxambi 25 mg/5 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on kahvaturossad, ümarate nurkadega kolmnurksed, lamedad ja kaldservadega. Tableti ühel küljel on pimetrükk „25/5“ ja teisel küljel Boehringer Ingelheimi logo. Tableti iga külg on 8 mm pikkune.

Glyxambi on saadaval ühikannusteks jaotatud PVC/PVDC/alumiiniumblistrites.

Pakendis on 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 või 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

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

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Eli Lilly and Company Limited
Tel: +44 1256 315 000

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.