

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta
Glyxambi 25 mg/5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta

10 mg empagliflozint és 5 mg linagliptint tartalmaz filmtablettánként.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmtabletta

25 mg empagliflozint és 5 mg linagliptint tartalmaz filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta

Halványsárga, íves háromszög alakú, lapos felületű, lekerekített élű filmtabletta. Egyik oldalán mélynyomással a Boehringer Ingelheim-emblémája, másik oldalán mélynyomással a „10/5” felirat szerepel (a tabletták méretei: mindegyik oldala 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg filmtabletta

Halványrózsaszín, íves háromszög alakú, lapos felületű, lekerekített élű filmtabletta. Egyik oldalán mélynyomással a Boehringer Ingelheim-emblémája, másik oldalán mélynyomással a „25/5” felirat szerepel (a tabletták méretei: mindegyik oldala 8 mm).

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az empagliflozin és linagliptin fix dózisú kombinációját tartalmazó Glyxambi 18 éves és idősebb, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek számára javallott:

- a glikémiás kontroll javítására, ha a metformin és/vagy a szulfonilurea (SU), illetve a Glyxambi külön, monokomponensű szerként alkalmazott valamelyik hatóanyaga nem biztosít megfelelő glikémiás kontrollt.
- ha a beteg már részesül empagliflozin és linagliptin tetszőleges kombinációjával végzett kezelésben.

(A vizsgált kombinációkról rendelkezésre álló adatokat illetően lásd 4.2, 4.4, 4.5 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott kezdő dózis egy Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta (10 mg empagliflozin és 5 mg linagliptin) naponta egyszer.

Azoknál a betegeknél, akik ezt a kezdő dózist tolerálják, és további glikémiás kontrollt igényelnek, az dózis naponta egyszer egy Glyxambi 25 mg/5 mg filmtablettára (25 mg empagliflozin és 5 mg linagliptin) emelhető.

Ha a Glyxambi-t metforminnal kombinációban alkalmazzák, akkor a metformin-dózis alkalmazását folytatni kell.

Ha a Glyxambi-t szulfanilureával vagy inzulinnal kombinációban alkalmazzák, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében fontolóra vehető alacsonyabb szulfonilurea illetve inzulin dózisok alkalmazása (lásd 4.4, 4.5 és 4.8 pont).

Az empagliflozinról (akár a 10 mg-os, akár a 25 mg-os napi dózisiról) és linagliptinről (5 mg-os napi dózis) Glyxambi-ra váltó betegeknél a fix kombinációban is ugyanazt az empagliflozin- és linagliptin-dózist kell kapniuk, mint a külön tabletták formájában.

Kimaradt dózisok

Ha egy dózis kimarad, és 12 óra vagy hosszabb idő van hátra a következő dózis beviteléig, akkor az dózist be kell venni, amint a beteg eszébe jut. A következő dózist a szokásos időben kell bevinni. Ha egy dózis kimarad, és 12 óránál rövidebb idő van hátra a következő dózis beviteléig, akkor a dózist ki kell hagyni, és a következő dózist a szokásos időpontban kell bevinni. A kihagyott dózis pótlására nem szabad kétszeres dózist bevinni.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az empagliflozin glykaemiás hatásossága a veseműködéstől függ. A cardiovascularis kockázat csökkentése érdekében a standard ellátás kiegészítéseként 10 mg empagliflozint kell alkalmazni naponta egyszer azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR 60 ml/perc/1,73 m² alatt van (lásd 1. táblázat). Mivel a közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az empagliflozin glükózsztintsökkentő hatása gyengül, és a súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél valószínűleg hiányzik, ezért ha további glykaemiás kontroll szükséges, megfontolandó egyéb antihyperglykaemiás gyógyszerek alkalmazása.

Az eGFR-nek vagy CrCL-nek megfelelő dózismódosításra vonatkozó ajánlásokat lásd az 1. táblázatban.

1. táblázat: Javaslatok a dózismódosításhoz^a

eGFR [ml/perc/1,73 m ²] vagy CrCL [ml/perc]	Empagliflozin	Linagliptin
≥ 60	Kezdés 10 mg-os empagliflozinnal. A 10 mg-os empagliflozint toleráló betegeknél, ha további glykaemiás kontrollra van szükség, akkor a dózis 25 mg-ra emelhető.	5 mg Nincs szükség a linagliptin dózisének módosítására.
45 – < 60	Kezdés 10 mg empagliflozinnal. ^b Kezelés folytatása 10 mg-os empagliflozinnal az empagliflozint már szedő betegeknél.	
30 – < 45	Kezdés 10 mg empagliflozinnal. ^b Kezelés folytatása 10 mg-os empagliflozinnal az empagliflozint már szedő betegeknél. ^b	
< 30	Az empagliflozin alkalmazása nem javasolt.	

^a Lásd 4.4, 4.8, 5.1 és 5.2 pont.

^b 2-es típusú diabetes mellitusban és igazolt cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél

A Glyxambi nem alkalmazható végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek, illetve dializált betegek körében. Nem áll rendelkezésre elegendő adat az empagliflozin ilyen betegek körében történő alkalmazásának alátámasztására (lásd 4.4, 5.1 és 5.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe/közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges a dózis módosítása.

Súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél fokozott az empagliflozin-expozíció, és az ilyen betegek kezelésével kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak (lásd 5.2 pont). Ezért a Glyxambi alkalmazása ebben a populációban nem javasolt.

Idősek

A dózis módosítása az életkor alapján nem szükséges. Idősebb betegek esetén azonban figyelembe kell venni a veseműködést és a volumendeplició kockázatát (lásd 4.4 és 4.8 pont). A 75 éves és idősebb betegekkel kapcsolatos, nagyon korlátozott tapasztalatok alapján a Glyxambi-terápia bevezetése ebben a populációban nem ajánlott (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Glyxambi biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Glyxambi tablettát szájon át kell szedni, rendszeres időközönként, és étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető a nap bármely szakában. A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival, bármely egyéb nátrium-glükóz-kotranszporter-2- (SGLT2) inhibitorral, bármely egyéb dipeptidil-peptidáz-4- (DPP-4) inhibitorral, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely

segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Diabéteszes ketoacidosis

Az SGLT2-inhibitorokkal, köztük empagliflozinnal kezelt betegeknél diabéteszes ketoacidosis (DKA) ritka eseteiről számoltak be, köztük életveszélyes és halálos esetekről. A forgalomba hozatalt követően jelentett számos esetben atípusos formában, csak mérsékelten emelkedett, 14 mmol/l (250 mg/dl) alatti vércukorszintek mellett jelentkezett a kórállapot. Nem ismert, hogy az empagliflozin magasabb dózisa mellett nagyobb valószínűséggel jelentkezik-e a DKA.

A DKA kockázatát olyan nem specifikus események fellépése esetén is mérlegelni kell, mint a hányinger, hányás, étvágytalanság, hasi fájdalom, rendkívüli szomjúság, légzési nehézség, zavartság, szokatlan fáradékonyság vagy aluszékonyság. Amennyiben ezek a tünetek fellépnek, a betegeknél azonnal vizsgálni kell a ketoacidosist a vércukorszinttől függetlenül.

Az empagliflozinnal végzett kezelést azonnal le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél DKA feltételezhető vagy DKA-t diagnosztizáltak.

Nagyobb sebészeti beavatkozások vagy súlyos akut betegség miatt hospitalizált betegeknél a kezelést meg kell szakítani. Ezeknél a betegeknél a ketontestek monitorozása javasolt, ehhez a vérszint meghatározása előnyben részesítendő a vizeletszint meghatározáshoz képest. Az empagliflozin-kezelést újra lehet indítani, ha a ketontest-koncentráció normalizálódott és a beteg állapota stabilizálódott.

Az empagliflozin alkalmazásának megkezdése előtt figyelembe kell venni a beteg kórelőzményében szereplő olyan egyéb tényezőket is, amelyek ketoacidosisra hajlamosíthatnak.

A DKA nagyobb kockázatának kitett betegek közé tartoznak a csekély béta-sejt rezervfunkcióval rendelkező betegek (például alacsony C-peptid-szinttel rendelkező, 2-es típusú diabetesben szenvedő betegek vagy felnőttek latens autoimmun diabeteze (latent autoimmune diabetes in adults, LADA) esetén, illetve olyan betegek, akik kórelőzményében pancreatitis szerepel), a csökkent táplálékbevitelhez vagy súlyos dehidrációhoz vezető betegségekben szenvedő betegek, azok a betegek, akiknél csökkentik az inzulin dózist, illetve akiknek akut betegség, műtét vagy alkohol abusus miatt fokozott az inzulinigényük. Ezeknél a betegeknél elővigyázatossággal alkalmazandók az SGLT2-inhibitorok.

Azoknál a betegeknél, akiknél az SGLT2-inhibitor kezelés alatt korábban DKA alakult ki, nem javasolt az SGLT2-inhibitorral végzett kezelés újraindítása, kivéve, ha azonosítottak és kiküszöböltek valamilyen egyéb, egyértelmű kiváltó tényezőt.

A Glyxambi 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek kezelésére nem alkalmazható. Egy 1-es típusú cukorbetegségben szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálati program adatai az inzulin kiegészítéseként 10 mg és 25 mg empagliflozinnal kezelt betegeknél a DKA gyakoriságának emelkedését mutatták gyakori előfordulással a placebohoz képest.

Vesekárosodás

A 60 ml/perc/1,73 m²-nél kisebb eGFR értékű- vagy 60 ml/perc-nél kisebb CrCL-ű betegeknél az empagliflozin/linagliptin napi dózisa nem haladhatja meg a 10 mg-ot/5 mg-ot (lásd 4.2 pont). Az empagliflozin/linagliptin-kezelés nem javasolt, ha a beteg eGFR-értéke 30 ml/perc/1,73 m²-nél vagy a CrCL-értéke 30 ml/percnél alacsonyabb. Az empagliflozin/linagliptin nem alkalmazható végstádiumú vesebetegségben (ESRD) szenvedő betegek, illetve dializált betegek körében. Nem áll rendelkezésre elegendő adat az ilyen betegek körében történő alkalmazás alátámasztására (lásd 4.2, 5.1 és 5.2 pont).

A veseműködés monitorozása

A veseműködés alábbiak szerinti ellenőrzése javasolt:

- az empagliflozin-/linagliptin-kezelés megkezdése előtt és a kezelés során időszakosan, azaz legalább évente (lásd 4.2, 5.1 és 5.2 pont).
- minden egyidejűleg alkalmazandó, a veseműködést esetlegesen negatívan befolyásoló gyógyszer alkalmazásának megkezdése előtt.

Májkárosodás

Az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során májkárosodásról számoltak be. A májkárosodás és az empagliflozin között ok-okozati kapcsolatot nem állapítottak meg.

Emelkedett hematokrit-érték

Az empagliflozin-kezelés alatt a hematokrit-érték emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Krónikus veseelégtelenség

Van tapasztalat a cukorbetegség empagliflozinnal való kezelésére krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél (eGFR \geq 30 ml/perc/1,73 m²), albuminuriában szenvedő és albuminuriában nem szenvedő betegek esetében is. Az albuminuriában szenvedő betegeknél nagyobb lehet az empagliflozin-kezelés előnye.

Volumendeplició kockázata

Az SGLT2-inhibitorok hatásmechanizmusa alapján a terápiás glycosuriát kísérő ozmotikus diuresis mérsékelt vérnyomáscsökkenéshez vezethet (lásd 5.1 pont). Ezért elővigyázatosság szükséges olyan betegeknél, akiknél az empagliflozin okozta vérnyomásesés kockázatot jelenthet, például ismert cardiovascularis betegségben szenvedő vagy antihipertenzív terápiában (pl. tiazid- és kacsdiuretikumok, lásd még 4.5 pont) részesülő betegek esetében, akiknek az anamnesisében hypotonia fordult elő, illetve a 75 éves vagy idősebb betegeknél.

Esetleges folyadékvesztéssel járó állapotok (például gastrointestinalis betegség) esetén javasolt az empagliflozin-kezelésben részesülő beteg hidrátsági állapotának (például fizikális vizsgálattal, vérnyomásméréssel és laboratóriumi vizsgálatokkal, köztük a hematokrit érték meghatározásával) és elektrolit egyensúlyának gondos monitorozása. A folyadékvesztesség korrigálásáig megfontolandó a Glyxambi-kezelés átmeneti felfüggesztése.

Idősek

Az empagliflozinnal – különösen a napi 25 mg-os dózissal – kezelt, 75 éves és idősebb betegeknél a volumendeplicióval kapcsolatos mellékhatások nagyobb kockázatáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Emiatt a volumendeplicióra hajlamosító gyógyszerek (pl. diuretikumok, ACE-gátlók) egyidejű alkalmazása esetén különös figyelmet kell fordítani az idősek folyadékbevitelére. A 75 évesnél idősebb betegek esetében korlátozott, 85 éves és idősebb betegek esetében pedig nem áll rendelkezésre terápiás tapasztalat a Glyxambi-val. Ezért a Glyxambi-kezelés megkezdése ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd a 4.2 pont).

Húgyúti fertőzések

A Glyxambi-val végzett klinikai vizsgálatok során a húgyúti fertőzések előfordulási gyakorisága összességében hasonló volt a Glyxambi-val és az empagliflozinnal vagy linagliptinnel kezelt betegeknél. A gyakoriságok hasonlóak voltak a húgyúti fertőzések empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során tapasztalt incidenciájához (lásd 4.8 pont).

18–24 hetes placebokontrollos, kettősvak vizsgálatok összesített eredményei szerint a nemkívánatos eseményként jelentett húgyúti fertőzés összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg

empagliflozin-kezelés, illetve placebo alkalmazása esetén, és nagyobb volt a 10 mg empagliflozinnal kezelt betegek körében (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követően szövődményes húgyúti fertőzések, beleértve pyelonephritis és urosepsis eseteiről számoltak be empagliflozinnal kezelt betegeknek. Pyelonephritistről és urosepsisről nem számoltak be a klinikai vizsgálatok során Glyxambi-val kezelt betegeknek. Szövődményes húgyúti fertőzések jelentkezése esetén azonban megfontolandó az Glyxambi-kezelés átmeneti felfüggesztése.

A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena)

SGLT2-gátlókat szedő nőknél és férfiaknál a forgalomba hozatalt követően a gát nekrotizáló fasciitist (más néven Fournier-gangraena) jelentették. Ez egy ritka, de súlyos állapot, amely életveszélyes is lehet, és sürgős sebészeti beavatkozást, valamint antibiotikus kezelést igényel.

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha a következő tünetek együttesét tapasztalják: fájdalom, érzékenység, erythema vagy duzzanat a nemi szervek vagy a gát területén, láz vagy rossz közérzet mellett. Tudni kell, hogy a nekrotizáló fasciitist megelőzheti húgy-ivarszervi fertőzés vagy gáttáji tályog. Fournier-gangraena gyanúja esetén abba kell hagyni a(z) Glyxambi szedését, és azonnal meg kell kezdeni a kezelést (beleértve az antibiotikum-terápiát és a sebészi debridement eljárást).

Alsó végtagi amputációk

Egyéb SGLT2-inhibitorral végzett, hosszú távú klinikai vizsgálatokban az alsó végtagi amputációval (főként nagylábujj) járó esetek számának növekedését figyelték meg. Nem ismert, hogy ez a gyógyszercsoportra jellemző hatás-e. Mint minden cukorbetegnél, fontos a beteg tájékoztatása a megelőzési célú, rutinszerű lábápolásról.

Szívelégtelenség

A New York Heart Association (NYHA) I-II. stádium szerinti besorolásában korlátozottak az empagliflozinra vonatkozó tapasztalatok, a NYHA III-IV. stádiumában pedig nincsenek klinikai vizsgálatokból származó tapasztalatok az empagliflozinnal. Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban a vizsgálat megkezdésekor a betegek 10,1%-ánál számoltak be szívelégtelenségről. Ebben a betegcsoportban a cardiovascularis halálozás csökkenésének mértéke megegyezett a teljes vizsgálati populációban megfigyelhető csökkenés mértékével.

Laboratóriumi vizeletvizsgálatok

Az empagliflozin hatásmechanizmusa miatt a Glyxambi-t szedő betegek vizelete pozitív vizsgálati eredményt ad a glükózzra nézve

Kölcsönhatás az 1,5-anhidroglucitol- (1,5-AG-) vizsgálattal

A glykaemiás kontroll 1,5-AG-vizsgálattal történő monitorozása nem javasolt, mivel az SGLT2 inhibitorokat szedő betegeknek az 1,5-AG mérése nem megbízható a glykaemiás kontroll mérésére. A glykaemiás kontroll ellenőrzésére alternatív módszerek alkalmazása ajánlott.

Akut pancreatitis

A dipeptidil-peptidáz-4- (DDP-4) gátlók alkalmazása az akut pancreatitis kialakulásának kockázatával járt. Akut hasnyálmirigy-gyulladást figyeltek meg a linagliptint szedő betegeknek. Egy a kardiovaszkuláris rendszer és a veseműködés biztonságosságát vizsgáló 2,2 évig tartó átlagos megfigyelési időszakú vizsgálatban (CARMELINA) a linagliptinnel kezelt betegek 0,3%-ánál, a placebóval kezelt betegek 0,1%-ánál jelentettek akut hasnyálmirigy-gyulladást. A betegeket tájékoztatni kell az akut hasnyálmirigy-gyulladás jellegzetes tüneteiről.

Amennyiben pancreatitis gyanúja merül fel, azonnal abba kell hagyni a Glyxambi alkalmazását. Ha az akut pancreatitis beigazolódik, a Glyxambi adását nem szabad újrakezdeni. Fokozott óvatosság szükséges, ha a betegek anamnézisében pancreatitis szerepel.

Bullosus pemphigoid

Bullosus pemphigoidot figyeltek meg a linagliptint szedő betegeknél. A CARMELINA vizsgálatban bullosus pemphigoidot jelentettek a linagliptinnel kezelt betegek 0,2%-ánál, míg a placebót kapók közül egyetlen betegnél sem fordult elő. Amennyiben bullosus pemphigoid gyanúja merül fel, a Glyxambi alkalmazását abba kell hagyni.

Együttes alkalmazás ismerten hypoglykaemiát okozó gyógyszerekkel

Az empagliflozin és a linagliptin külön-külön, önmagukban vagy egyéb, hypoglykaemiát ismerten nem okozó antidiabetikumokkal (például metformin, tiazolidindionok) kombinációban történő alkalmazása mellett a placebóéhoz hasonló incidenciával tapasztaltak hypoglykaemiát. Olyan antidiabetikumokkal kombinációban alkalmazva, amelyek ismerten hypoglykaemiát okoznak (például szulfanilureák és/vagy inzulin), mindkét szer esetében emelkedett volt a hypoglykaemia incidenciája (lásd 4.8 pont).

A Glyxambi inzulinnal és/vagy szulfanilureával együtt történő alkalmazása mellett fennálló hypoglykaemia-kockázatról nincsenek adatok. Ugyanakkor óvatosság szükséges, ha a Glyxambi-t antidiabetikumokkal kombinációban alkalmazzák. Fontolóra kell venni a szulfonilurea vagy inzulin dózisének csökkentését (lásd 4.2 és 4.5 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Glyxambi-val és más gyógyszerekkel nem, az egyes hatóanyagokkal azonban végeztek gyógyszerinterakciós vizsgálatokat. A farmakokinetikai vizsgálatok eredményei alapján nem szükséges a Glyxambi dózisének módosítása, amikor a gyógyszert gyakran felírt gyógyszerekkel együtt alkalmazzák, az alábbiakban említett gyógyszerek kivételével.

Farmakodinámiás interakciók

Inzulin és szulfanilureák

Az inzulin és a szulfonilureák fokozhatják a hypoglykaemia kockázatát. Ezért, ha Glyxambi-val kombinációban alkalmazzák őket, akkor a hypoglykaemia kockázatának csökkentése érdekében alacsonyabb inzulin- vagy szulfonilurea-dózisok alkalmazására lehet szükség (lásd 4.2, 4.4 és 4.8 pont).

Diuretikumok

Az empagliflozin fokozhatja a tiazid diuretikumok és a kacsdiuretikumok diuretikus hatását, ezáltal növelheti a dehydratio és a hypotonia kockázatát (lásd 4.4 pont).

Farmakokinetikai interakciók

Más gyógyszerek hatása az empagliflozinra

Az empagliflozin főként változatlan formában választódik ki. Kis része metabolizálódik az uridin-5'-difoszfoglükuronil-transzferáz (UGT) enzimen keresztül, ezért nem várható, hogy az UGT-inhibitorok klinikailag jelentős hatást gyakorolnának az empagliflozinra (lásd 5.2 pont). Az UGT indukció (például rifampicin vagy fenitoin általi indukció) empagliflozinra gyakorolt hatását nem vizsgálták. Az UGT-enzimek ismert induktoraival történő egyidejű kezelés nem ajánlott az empagliflozin csökkent hatásosságának várható kockázata miatt. Ha az UGT-enzimek egy induktort egyidejűleg kell alkalmazni, akkor a Glyxambi-ra adott válasz értékelése érdekében a glykaemiás kontroll monitorozása javasolt.

Az empagliflozin és – az UGT-enzimeket és az OAT3-fehérjét gátló – probenecid egyidejű alkalmazása során az empagliflozin maximális plazmakoncentrációja (C_{max}) 26%-kal, a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) pedig 53%-kal növekedett. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Egy gemfibrozillal – az OAT3 és az OATP1B1/1B3 transzporterek *in vitro* inhibitorával – végzett interakciós vizsgálatban kimutatták, hogy az empagliflozin C_{max} -értéke 15%-kal, az AUC érték pedig 59%-kal emelkedett az egyidejű alkalmazást követően. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az OATP1B1/1B3 transzporterek rifampicin egyidejű alkalmazása által előidézett gátlása az empagliflozin C_{max} -értékének 75%-os, az AUC-értékének pedig 35%-os emelkedését eredményezte. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy az empagliflozin farmakokinetikáját nem befolyásolja a metformin, a glimepirid, a pioglitazon, a szitagliptin, a linagliptin, a warfarin, a verapamil, a ramipril, a szimvasztatin, a toraszemid és a hidroklorotiazid egyidejű alkalmazása.

Az empagliflozin hatásai más gyógyszerekre

Az empagliflozin fokozhatja a vese lítiumkiválasztását, ezáltal csökkentheti a vér lítiumszintjét. Az empagliflozin-kezelés megkezdése és a dózis módosítása után a szérum lítiumkoncentrációját gyakrabban kell ellenőrizni. A szérum lítiumkoncentrációjának ellenőrzése céljából, kérjük, utalja a beteget a lítiumot rendelő orvoshoz.

Egészséges önkéntesek körében végzett interakciós vizsgálatok alapján az empagliflozin nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a metformin, a glimepirid, a pioglitazon, a szitagliptin, a linagliptin, a szimvasztatin, a warfarin, a ramipril, a digoxin, a diuretikumok és az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára.

Más gyógyszerek hatása a linagliptinre

Rifampicin egyidejű alkalmazása 40%-kal csökkentette a linagliptin-expozíciót, ami arra utal, hogy a linagliptin hatásossága csökkenhet, amennyiben a P-glikoprotein (P-gp) vagy a citokróm P450 (CYP) CYP3A4 izoenzimének erős induktoraival együtt alkalmazzák, különösen, ha hosszú távon adják ezeket a gyógyszereket (lásd 5.2 pont). Az együttes alkalmazást egyéb potens P-gp- és CYP3A4-induktorokkal, például karbamazepinnel, fenobarbitállal és fenitoinnal nem vizsgálták.

A linagliptin 5 mg-os egyszeri orális dózisának és a potens P-glikoprotein- és CYP3A4-gátló ritonavir 200 mg-os többszöri orális dózisainak együttes alkalmazása körülbelül kétszeresére növelte a linagliptin AUC-, és háromszorosára a C_{max} -értékét. A nem kötött linagliptin-koncentráció, ami a linagliptin terápiás dózisa mellett általában 1% alatt van, a ritonavirrel való együttadás után 4-5-szörösére emelkedett. A ritonavirrel és anélkül adott linagliptin dinamikus egyensúlyi állapotú plazmakoncentrációinak a szimulációi azt mutatták, hogy az expozíció növekedése nem jár az

akkumuláció növekedésével. A linagliptin farmakokinetikájának ezen változásait nem tartják klinikailag jelentősnek. Ezért nem várható klinikailag releváns interakció más P-glikoprotein-/CYP3A4-gátlókkal.

Egészséges önkéntesek körében végzett interakciós vizsgálatok arra utalnak, hogy a linagliptin farmakokinetikáját nem befolyásolja a metforminnal, illetve glibenklamiddal együtt történő alkalmazás.

A linagliptin más gyógyszerekre kifejtett hatása

A linagliptin a CYP3A4 izoenzim gyenge kompetitív és gyenge-mérsékelt hatásmechanizmus-alapú inhibitora, de más CYP-izoenzimeket nem blokkol. Nem indukálja a CYP-izoenzimeket. A linagliptin a P-glikoprotein szubsztrátja, és csekély mértékben gátolja a P-glikoprotein által mediált digoxin-transzportot.

A linagliptin nem gyakorolt klinikailag releváns hatást a metformin, a glibenklamid, a szimvasztatin, a pioglitazon, a warfarin, a digoxin, az empagliflozin vagy az orális fogamzásgátlók farmakokinetikájára, ami *in vivo* bizonyítékot szolgáltat arra, hogy a CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp és szerves kation transzporter (OCT) szubsztrátokkal való gyógyszerköcsönhatásnak kicsi a valószínűsége.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az empagliflozin és a linagliptin terhes nőknél való alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ.

Állatkísérletek azt igazolták, hogy az empagliflozin és a linagliptin átjut a placentán a gesztáció késői szakaszában, a korai embrionális fejlődés tekintetében azonban sem az empagliflozin, sem a linagliptin esetében nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat (lásd 5.3 pont). Az empagliflozinnal végzett állatkísérletek azonban a posztnatális fejlődésre gyakorolt káros hatásokat igazoltak (lásd 5.3 pont). A Glyxambi alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség ideje alatt.

Szoptatás

Az empagliflozin és a linagliptin humán anyatejbe történő kiválasztódásával kapcsolatban adatok nem állnak rendelkezésre. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert nem-klinikai adatok az empagliflozin és a linagliptin anyatejbe történő kiválasztódását igazolták. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Glyxambi alkalmazása nem ajánlott a szoptatás ideje alatt.

Termékenység

A humán termékenységre kifejtett hatásokat illetően nem végeztek vizsgálatokat a Glyxambi-val vagy egyes hatóanyagaival. Az önmagában alkalmazott empagliflozinnal és linagliptinnel végzett nem-klinikai vizsgálatok nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Glyxambi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy tegyenek óvintézkedéseket a gépjárművezetés és a gépek kezelése során jelentkező hypoglykaemia elkerülése érdekében, különösen akkor, ha a Glyxambi-t olyan egyéb antidiabetikus gyógyszerekkel kombinációban alkalmazzák, amelyek ismertén hypoglykaemiát okoznak (például inzulin és inzulin-analógok, szulfanilureák).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb mellékhatás a húgyúti fertőzés volt (7,5% a Glyxambi 10 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin és 8,5% a Glyxambi 25 mg empagliflozin / 5 mg linagliptin mellett) (lásd: Kiválasztott mellékhatások leírása). A súlyosabb mellékhatások a ketoacidosis (< 0,1%), a pancreatitis (0,2%), a túlérzékenység (0,6%) és a hypoglykaemia (2,4%) voltak (lásd 4.4 pont).

A Glyxambi biztonságossági profilja összességében összhangban volt az egyes hatóanyagok (empagliflozin és linagliptin) biztonságossági profiljával. A Glyxambi alkalmazása mellett további mellékhatásokat nem észleltek.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázatban (lásd 2. táblázat) bemutatott mellékhatások szervrendszerenként vannak felsorolva, és az empagliflozin- és linagliptin-monoterápia biztonságossági profilján alapulnak. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat A mellékhatások táblázatos felsorolása (MedDRA) a jelentett placebokontrollos vizsgálatokból és a forgalomba hozatalt követően

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Gyakori Gyakori Gyakori Ritka	Húgyúti fertőzés ^{1,*} (beleértve pyelonephritis és urosepsis) ⁴ Hüvelyi moniliasis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések ^{1,*} Nasopharyngitis ² A gát nekrotizáló fasciitise (Fournier-gangraena) [#]
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori Nem gyakori	Túlérzékenység ² Angiooedema ^{3,4} , urticaria ^{3,4}
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori Gyakori Ritka	Hypoglykaemia (szulfanilureával, illetve inzulinnal történő egyidejű alkalmazáskor)* Szomjúság Diabéteszes ketoacidosis ^{4,#}
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Volumendeplécio ^{1,*} , ^b
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Köhögés ²
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori Ritka	Székrekedés Pancreatitis ² Szájüregi fekélyek ³
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Gyakori Nem ismert	Pruritus ¹ Kiütés ^{3,4} Bullusos pemphigoid ^{2,a}
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori Nagyon ritka	Fokozott vizeletürítés ^{1,*} Dysuria ¹ Tubulo-interstitialis nephritis ⁴
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori Gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori	Emelkedett amilázszint ² Emelkedett lipázszint ² Emelkedett hematokrit ^{1,5} Emelkedett szérum lipidszint ^{1,6} A vér emelkedett kreatininszintje/csökkent glomerularis filtrációs ráta ^{1,*}

¹ az empagliflozinnal kapcsolatos tapasztalatokból származik

² a linagliptinnel kapcsolatos tapasztalatokból származik

³ a linagliptin forgalomba hozatalát követően keletkezett tapasztalatokból származik

⁴ az empagliflozin forgalomba hozatalát követően keletkezett tapasztalatokból származik

⁵ A hematokrit-értékben a kiindulási értékhez képest bekövetkezett átlagos változás a Glyxambi 10 mg/5 mg-os hatáserőssége esetében 3,3%, a 25 mg/5 mg-os hatáserőssége esetében 4,2%, ezzel szemben placebo alkalmazása mellett 0,2% volt. Egy empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatban a hematokrit-értékek a kezelés leállítását követő 30 napos utánkövetési időszak után visszatértek a kiindulási értékre.

⁶ A Glyxambi 10 mg/5 mg, illetve 25 mg/5 mg alkalmazása mellett a kiindulási értékekhez képest bekövetkezett változások placebo alkalmazásával összehasonlítva sorrendben a következők voltak: összkoleszterin 3,2% és 4,6% vs. 0,5%; HDL-koleszterin: 8,5% és 6,2% vs. 0,4%; LDL-koleszterin: 5,8% és 11,0% vs. 3,3%; triglicerid: -0,5% és 3,3% vs. 6,4%.

^a A CARMELINA vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a linagliptinnel kezelt betegek 0,2%-ánál jelentettek bullosus pemphigoid-ot, míg a placeboval kezelt betegeknél nem figyeltek meg ilyen esetet.

^b A szívélgtelenségben szenvedő betegeken végzett empagliflozin-vizsgálatok összesített adatai alapján (ahol a betegek fele 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedett) nagyobb volt a volumendeplécio gyakorisága („nagyon gyakori”: 11,4% az empagliflozin és 9,7% a placebo esetén)

[#] lásd 4.4 pont

* További információkért lásd az alpontot alább.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypoglykaemia

A Glyxambi-val 2-es típusú diabetesben szenvedő, és metformin bázisterápia mellett nem kielégítő glykaemiás kontrollt mutató betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok összevont adatai alapján a jelentett hypoglykaemiás események gyakorisága 2,4% volt. Az igazolt hypoglykaemiás események incidenciája alacsony volt (< 1,5%). A Glyxambi különböző hatáserőségeivel kezelt betegeknél nem volt észlelhető különbség az incidenciában az empagliflozinnal vagy linagliptinnel kezelt betegekhez képest.

Egy Glyxambi-val kezelt beteg tapasztalt igazolt (a vizsgáló által meghatározott) súlyos (a meghatározás szerint segítséget igénylő) hypoglykaemiás eseményt az aktív-, illetve a placebokontrollos vizsgálatokban (összesített gyakoriság 0,1%).

Az empagliflozinnal és a linagliptinnel kapcsolatos tapasztalatok alapján egyidejű inzulin- és/vagy szulfonilurea-kezelés mellett a hypoglykaemia kockázatának fokozódása várható (lásd 4.4 pont és az alábbi információk).

Hypoglykaemia empagliflozin alkalmazása mellett

A hypoglykaemia gyakorisága az egyes vizsgálatokban a bázisterápiától függött, és hasonló volt a monoterápiában, a metformin mellett, illetve a pioglitazon +/- metformin mellett alkalmazott empagliflozin és placebo esetében. A súlyos hypoglykaemiát tapasztaló betegek előfordulási gyakorisága nagyobb volt az empagliflozinnal kezelt betegeknél, mint placebo mellett, amikor az empagliflozint vagy placebót metformin-szulfonilurea kombináció mellé adták (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), amikor bázisinzulin +/- metformin és +/- szulfonilurea mellé adták (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% a kezelés első 18 hete során, amikor az inzulin dózisát nem lehetett módosítani; empagliflozin 10 mg és 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% a 78 hetes vizsgálat során), illetve amikor napi többszöri dózis inzulin mellé adták metforminnal vagy anélkül (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% a kezelés első 18 hete során, amikor az inzulin dózisát nem lehetett módosítani; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo 58% az 52 hetes vizsgálat során).

Súlyos (segítséget igénylő) hypoglykaemia empagliflozin alkalmazása mellett

A súlyos hypoglykaemiát tapasztaló betegek előfordulási gyakorisága alacsony volt (< 1%), és hasonló volt a monoterápiában, a metformin +/- szulfonilurea mellett, illetve a pioglitazon +/- metformin mellett alkalmazott empagliflozin és placebo esetében.

A súlyos hypoglykaemiát tapasztaló betegek előfordulási gyakorisága nagyobb volt az empagliflozinnal kezelt betegeknél, mint placebo mellett, amikor az empagliflozint vagy placebót bázisinzulin +/- metformin és +/- szulfonilurea mellé adták (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0% a kezelés első 18 hete során, amikor az inzulin dózisát nem lehetett módosítani; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% a 78 hetes vizsgálat során), illetve amikor napi többszöri dózis inzulin mellé adták metforminnal vagy anélkül (empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% a kezelés első 18 hete során, amikor az inzulin adagát nem lehetett módosítani, és az 52 hetes vizsgálat során).

Hypoglykaemia linagliptin alkalmazása mellett

A linagliptinnel végzett klinikai vizsgálatokban a leggyakrabban jelentett nemkívánatos esemény a hypoglykaemia volt, amit a linagliptin+metformin+szulfonilurea hármas kombináció esetén figyeltek meg (22,9% vs. 14,8% placebo mellett).

A placebokontrollos vizsgálatok során jelentett hypoglykaemiák (10,9%; N = 471) enyhék (80%; N = 384), közepes fokúak (16,6%; N = 78) vagy súlyosak (1,9%; N = 9) voltak intenzitás tekintetében.

Húgyúti fertőzés

A Glyxambi-val végzett klinikai vizsgálatok során a húgyúti fertőzések gyakoriságában nem volt jelentős különbség a Glyxambi-val kezelt betegeknek (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) az empagliflozinnal és linagliptinnel kezelt betegekhez képest. A gyakoriságok hasonlóak voltak az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során jelentett gyakoriságokhoz (lásd még 4.4 pont).

Az empagliflozinnal végzett vizsgálatok során a húgyúti fertőzések összesített gyakorisága hasonló volt a 25 mg empagliflozinnal és a placebóval (7,0% és 7,2%) kezelt betegek csoportjában, és magasabb volt a 10 mg empagliflozinnal kezeltéknél (8,8%). A placebo-csoporthoz hasonlóan az empagliflozin-csoportban is gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésekről olyan betegeknek, akiknek az anamnézisében krónikus vagy visszatérő húgyúti fertőzések szerepeltek. A húgyúti fertőzések intenzitása az enyhe, közepes és erős intenzitásról beszámoló jelentések alapján hasonló volt, mint placebo alkalmazása mellett. Nőbetegeknek gyakrabban számoltak be húgyúti fertőzésről az empagliflozinnal kezelt esetében, mint a placebóval kezeltéknél, férfiaknál azonban nem volt nagyobb a gyakoriság.

Vaginalis moniliiasis, vulvovaginitis, balanitis és egyéb genitális fertőzések

A Glyxambi-val végzett klinikai vizsgálatok során gyakrabban számoltak be genitális fertőzésekről a Glyxambi-val kezelt betegeknek (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%, mint a linagliptin esetében, de ritkábban, mint az empagliflozin esetében. A Glyxambi alkalmazása mellett a gyakoriságok összességében hasonlóak voltak az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során jelentett gyakoriságokhoz.

Vaginalis moniliiasisról, vulvovaginitisről, balanitisről és egyéb genitális fertőzésekről gyakrabban számoltak be a 10 mg-os empagliflozinnal (4,0%) valamint a 25 mg-os empagliflozinnal (3,9%) kezelt betegeknek, mint placebo alkalmazása mellett (1,0%). Ezekről a fertőzésekről nőbetegeknek gyakrabban számoltak be empagliflozin alkalmazása mellett a placebohoz képest, és férfibetegeknek kevésbé volt kifejezett a gyakoriságban mutatkozó különbség. A genitális fertőzések enyhe vagy közepes fokúak voltak, és egyik sem volt nagyfokú.

Fokozott vizeletürítés

A Glyxambi-val végzett klinikai vizsgálatok során fokozott vizeletürítésről a Glyxambi-val kezelt betegeknek gyakrabban számoltak be (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%), mint a linagliptin esetében, és hasonló gyakorisággal, mint az empagliflozin esetében. A Glyxambi alkalmazása mellett a gyakoriságok összességében hasonlóak voltak az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során jelentett gyakoriságokhoz.

Az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során fokozott vizeletürítést (melybe beletartoznak a következő előre meghatározott kifejezések: polyuria, nycturia) nagyobb gyakorisággal figyeltek meg az empagliflozinnal kezelt betegeknek (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%), mint placebo alkalmazása mellett (1,4%). A fokozott vizeletürítés többnyire enyhe vagy közepes intenzitású volt. A nycturia jelentési gyakorisága hasonló volt a placebo és az empagliflozin mellett (< 1%).

Volumendepléció

A Glyxambi-val végzett klinikai vizsgálatok során a volumendepléció gyakoriságában nem volt jelentős különbség a Glyxambi-val kezelt betegeknek (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) az empagliflozinnal és linagliptinnel kezelt betegekhez képest. A gyakoriságok hasonlóak voltak az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során jelentett gyakoriságokhoz.

Az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatok során a volumendepléció összesített gyakorisága (melybe beletartoznak a következő előre meghatározott kifejezések: csökkent vérnyomás [ambulánsan mérve], csökkent szisztolés vérnyomás, dehydratio, hypotonia, hypovolaemia, orthostaticus hypotonia

és syncope) hasonló volt az empagliflozinnal (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) és a placebóval (0,3%) kezelt betegekénél. A volumendeplicióval kapcsolatos események gyakorisága nagyobb volt a 10 mg empagliflozinnal (2,3%), illetve a 25 mg empagliflozinnal (4,3%) kezelt 75 éves és idősebb betegek körében, mint placebo mellett (2,1%).

A vér emelkedett kreatininszintje/csökkent glomerularis filtrációs ráta

A Glyxambi-val végzett klinikai vizsgálatokban emelkedett vér kreatininszinttel (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%), illetve csökkent glomerularis filtrációs rátával (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) rendelkező betegek előfordulási gyakorisága az empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban jelentett előfordulási gyakoriságokhoz hasonló volt.

Empagliflozinnal végzett klinikai vizsgálatokban azoknak a betegeknek az összesített gyakorisága, akiknél emelkedett volt a kreatininszint a vérben, és csökkent volt a glomerularis filtrációs ráta, hasonló volt az empagliflozin és a placebo alkalmazása mellett (a vér emelkedett kreatininszintje: 10 mg empagliflozin 0,6%, 25 mg empagliflozin 0,1%, placebo: 0,5%; csökkent glomerularis filtrációs ráta: 10 mg empagliflozin 0,1%, 25 mg empagliflozin 0%, placebo: 0,3%).

Idősek

Klinikai vizsgálatokban tizenkilenc 75 éves vagy idősebb beteget kezeltek Glyxambi-val. Egy beteg sem volt 85 évesnél idősebb. A Glyxambi biztonságossági profilja időseknél nem különbözött. Az empagliflozinnal kapcsolatos tapasztalatok alapján az idősebb betegek a volumendeplició fokozottabb kockázatának lehetnek kitéve (lásd 4.2, 4.4 és 5.2 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Tünetek

Kontrollos klinikai vizsgálatokban az empagliflozin 800 mg-ig terjedő (a maximális napi adag 32-szeresének megfelelő) egyszeri dózisainak egészséges önkénteseknél történt alkalmazása, valamint az empagliflozin 100 mg-ig terjedő (a maximális napi dózis 4-szeresének megfelelő) napi többszöri dózisainak 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekénél történt alkalmazása során toxicitás nem volt tapasztalható. Az empagliflozin fokozza a glükóz kiválasztódását a vizeletbe, ami a vizeletmennyiség fokozódásához vezet. A vizeletmennyiség megfigyelt növekedése nem volt dózisfüggő. 800 mg-ot meghaladó dózisokkal nincsenek humán tapasztalatok.

Az egészséges önkénteseken végzett, kontrollos klinikai vizsgálatokban 600 mg-os egyszeri dóziséig (ami a javasolt dózis 120-szorosának felel meg) a linagliptint jól tolerálták. 600 mg feletti dózisokkal nincsenek humán tapasztalatok.

Kezelés

Túlادagolás esetén javasolt a szupportív kezelések alkalmazása, azaz a fel nem szívódott szer eltávolítása az emésztőrendszerből, klinikai monitorozás, és szükség szerint kórházi kezelés alkalmazható.

Az empagliflozin haemodialysissel történő eltávolíthatóságát nem vizsgálták. A linagliptin várhatóan nem eliminálódik a terápia szempontjából szignifikáns mértékben hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diabetes kezelésére szolgáló gyógyszerek, egyéb vércukorszint-csökkentő szerek kombinációi, ATC kód: A10BD19

Hatásmechanizmus

A Glyxambi két, antihyperglykaemiás gyógyszer kombinációját tartalmazza, amelyek egymást kiegészítő hatásmechanizmussal javítják a glykaemiás kontrollt 2-es típusú diabetesben: a nátrium-glükóz kotranszporter (SGLT2) inhibitor empagliflozint és a DPP-4-inhibitor linagliptint.

Empagliflozin

Az empagliflozin az SGLT2 reverzibilis, igen potens (IC_{50} 1,3 nmol) és szelektív kompetitív inhibitora. Az empagliflozin nem gátol a perifériás szövetekbe irányuló glükóztranszport szempontjából fontos egyéb glükóztranszportereket, és 5000-szer szelektívebb az SGLT2-vel szemben, mint a bélben történő glükózfelszívódásért felelős legfontosabb transzporterrel, az SGLT1-gyel szemben.

Az SGLT2 nagymértékben expresszálódik a vesében, míg más szövetekben nagyon gyengén vagy egyáltalán nem expresszálódik. Főként ez a transzporter felelős a glükóz glomeruláris filtrátumból a keringésbe történő reabszorpciójáért. 2-es típusú diabetesben és hyperglykaemiában szenvedő betegek esetében nagyobb mennyiségű glükóz filtrálódik és reabszorbeálódik.

Az empagliflozin a renális glükózreabszorpció csökkentésével javítja a glykaemiás kontrollt a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél. A vesék által ezzel a glycuresis mechanizmussal kiválasztott glükóz mennyisége a vércukorszinttől és a GFR-től függ. A 2-es típusú diabetes mellitusban és hyperglykaemiában szenvedő betegek esetén az SGLT2 gátlása a glükózfelesleg vizelettel történő kiválasztását eredményezi. Emellett az empagliflozin fokozza a nátrium kiválasztását, ami ozmotikus diuresist és intravasculáris volumencsökkenést eredményez.

2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél a vizelettel történő glükózkiválasztás azonnal megnőtt az empagliflozin első dózisa után, és a 24 órás adagolási intervallum során folyamatos maradt. A vizelettel történő fokozott glükózürítés a 4 hetes kezelési időszak végéig fennmaradt, és mértéke átlagosan körülbelül 78 g/nap volt. A vizelettel történő fokozott glükózürítés a plazma glükózsztídjének azonnali csökkenését eredményezte a 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknél.

Az empagliflozin az éhomi és a postprandialis plazma glükózsztídjét egyaránt csökkenti. Az empagliflozin hatásmechanizmusa független a béta-sejt-funkciótól és az inzulinúttól, ami hozzájárul a hypoglykaemia kockázatának csökkentéséhez. A béta-sejt funkció helyettesítő markereinek, például a Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β) markernek a javulását észlelték. Ezenkívül a vizelettel történő glükózkiválasztás beindítja a kalóriaégetést, ami a testzsír és a testtömeg csökkenésével jár. Az empagliflozin alkalmazása mellett megfigyelt glycosuriát diuresis kíséri, ami hozzájárulhat a vérnyomás tartós, mérsékelt csökkenéséhez. Az empagliflozin szedése során megfigyelt glucosuria, natriuresis és ozmotikus diuresis hozzájárulhatnak a cardiovascularis kimenetel javulásához.

Linagliptin

A linagliptin a DPP-4 inhibitora, ez az enzim játszik szerepet a GLP-1 és GIP (glukagonszerű peptid-1, glukóz-dependens inzulinotróp polipeptid) inkretin hormonok inaktivációjában. A DPP-4 enzim ezeket a hormonokat gyorsan lebontja. Mindkét inkretin hormon szerepet játszik a glukóz homeosztázis fiziológiai szabályozásában. Az inkretinek bazális szekréciója a nap folyamán alacsony és étkezés után szintjük azonnal emelkedik. A GLP-1 és GIP fokozzák az inzulin bioszintézisét és a hasnyálmirigy béta sejtjeiből történő szekrécióját normális és emelkedett vércukorszint esetén is. A GLP-1 csökkenti továbbá a glukagon szekrécióját a pancreas alfa-sejtjeiből, ami a hepatikus glukóz kibocsátás csökkenését eredményezi. A linagliptin nagyon hatékonyan, reverzibilis módon kötődik a DPP-4-hez, és ezzel tartósan emeli és megnyújtja az aktív inkretin-szinteket. A linagliptin glukóz-dependens módon növeli az inzulin-szekréciót és csökkenti a glukagon-szekréciót, ami a glukóz homeosztázis általános javulását eredményezi. A linagliptin szelektíven kötődik a DPP-4-hez és ez a szelektivitás több, mint 10000-szeres a DPP-8-cal vagy DPP-9-cel szembeni aktivitáshoz képest *in vitro*.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Glyxambi biztonságosságának és hatásosságának értékelése céljából végzett klinikai vizsgálatokban összesen 2173, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő, nem kielégítő glykaemiás kontrollt mutató beteget kezeltek; 1005 beteget kezeltek 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin vagy 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin tartalmú Glyxambi-val. Klinikai vizsgálatok során a betegeteket legfeljebb 24 vagy 52 hétig kezelték.

Glyxambi metformin mellé adva

A vizsgálatban részt vevő, metforminnal nem kielégítően beállított betegeket faktoriális elrendezésben 24 héten át kezelték 10 mg/5 mg-os Glyxambi-val, 25 mg/5 mg-os Glyxambi-val, 10 mg empagliflozinnal, 25 mg empagliflozinnal vagy 5 mg linagliptinnel. A Glyxambi-kezelés az 5 mg linagliptinhez és a 10 mg, illetve 25 mg empagliflozinhoz képest is statisztikailag szignifikáns mértékű javulást eredményezett a HbA_{1c}(3.táblázat) és az éhgyomri plazma glukóz (fasting plasma glucose, FPG) értékekben. A Glyxambi az 5 mg linagliptinhez képest a testtömegben is statisztikailag szignifikáns javulást idézett elő.

3. táblázat Hatásossági paraméterek a Glyxambi-t a kiegészítő terápiaként alkalmazott egyes hatóanyagokkal összehasonlító, metformin mellett nem kielégítően beállított betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban

	Glyxambi 25 mg / 5 mg	Glyxambi 10 mg / 5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Elsődleges végpont: HbA_{1c} (%) – 24 hét					
Elemzett betegek száma	134	135	140	137	128
Kiindulási átlag (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Változás a kiindulási értékhez képest a 24. hétre ¹ : - korigált átlag ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Összehasonlítás empagliflozinnal ¹ : - korigált átlag ² (SE) - 95,0%-os CI - p-érték	vs. 25 mg -0,58 (0,09) -0,75; -0,41 < 0,0001	vs. 10 mg -0,42 (0,09) -0,59; -0,25 < 0,0001	--	--	--
Összehasonlítás 5 mg linagliptinnel ¹ : - korigált átlag ² (SE) - 95,0%-os CI - p-érték	-0,50; (0,09) -0,67; -0,32 < 0,0001	-0,39; (0,09) -0,56; -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ A hiányzó adatok pótlása (a glykaemiás mentő kezelés alkalmazása előtti) utolsó mért érték felhasználásával (last observation carried forward, LOCF)

² A kiindulási értékre és rétegzésre korigált átlag

A betegek egy előre meghatározott, 8,5%-os vagy magasabb kiindulási HbA_{1c}-értékkel rendelkező alcsoportjában a HbA_{1c}-értékben a kiinduláshoz képest a 24. hétre bekövetkezett csökkenés a 25 mg/5 mg-os Glyxambi mellett -1,8% (p < 0,0001 5 mg linagliptinnel összehasonlítva, p < 0,001 25 mg empagliflozinnal összehasonlítva), a 10 mg/5 mg-os Glyxambi mellett pedig -1,6% volt (p < 0,01 5 mg linagliptinnel összehasonlítva, nem szignifikáns 10 mg empagliflozinnal összehasonlítva).

A HbA_{1c}-érték csökkentésére gyakorolt, 24 hét elteltével megfigyelt hatás 52. héten is fennmaradt.

Empagliflozin metforminnal és linagliptinnel megfelelően beállított betegeknél

A metformin maximális tolerálható dózisa mellett nem kielégítően beállított betegeknél nyílt elrendezésben 5 mg linagliptinnel egészítették ki a terápiát 16 héten át. Azok a betegek, akik a 16 hetes időszak elteltével sem voltak megfelelően beállítva, 10 mg empagliflozinnal, 25 mg empagliflozinnal vagy placebóval végzett kettősvezeték kezelésben részesültek 24 héten át. A kettősvezeték időszak után a 10 mg empagliflozinnal és a 25 mg empagliflozinnal végzett kezelés egyaránt statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett placebóhoz képest a HbA_{1c}, FPG és testtömeg értékekben; a vizsgálat során valamennyi beteg folytatta a metforminnal és 5 mg linagliptinnel végzett kezelést. A 7,0%-os vagy magasabb kiindulási HbA_{1c}-értékkel rendelkező betegek közül statisztikailag szignifikánsan nagyobb számban érték el a 7% alatti HbA_{1c}-célértéket az empagliflozin mindkét dózisaival kezelt betegek, mint a placebóval kezelt betegek (lásd 4. táblázat). Az empagliflozinnal végzett 24 hetes kezelés után a szisztolés és a diasztolés vérnyomás egyaránt csökkent, 25 mg empagliflozin mellett -2,6/-1,1 Hgmm-rel (placebóhoz képest nem szignifikáns a szisztolés és diasztolés vérnyomás tekintetében), 10 mg empagliflozin mellett pedig -1,3/-0,1 Hgmm (placebóhoz képest nem szignifikáns a szisztolés és diasztolés vérnyomás tekintetében).

24 hét elteltével mentő terápia alkalmazására 4 betegnél (3,6%) került sor a 25 mg empagliflozinnal kezelték között, és 2 betegnél (1,8%) a 10 mg empagliflozinnal kezelték között, ezzel szemben 13 betegnél (12,0%) a placebóval kezelt csoportban (minden beteg metformin + 5 mg linagliptin bázisterápiában részesült).

4. táblázat Hatásossági paraméterek a kiegészítő terápiaként alkalmazott empagliflozint placebóval összehasonlító, metformin és 5 mg linagliptin mellett nem kielégítően beállított betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatban

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) – 24 hét³			
N	109	110	106
Kiindulási érték (átlag)	7,97	7,97	7,96
Változás a kiindulási értékhez képest (korrigált átlag)	-0,65	-0,56	0,14
Összehasonlítás placebóval (korrigált átlag) (95%-os CI) ²	-0,79 (-1,02; -0,55) p< 0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) p< 0,0001	
Testtömeg-24 hét³			
N	109	110	106
Kiindulási érték (átlag) kg-ban	88,4	84,4	82,3
Változás a kiindulási értékhez képest (korrigált átlag)	-3,1	-2,5	-0,3
Összehasonlítás placebóval (korrigált átlag) (95%-os CI) ¹	-2,8 (-3; -2,1) p< 0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p< 0,0001	
A 7% alatti HbA_{1c}-értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA_{1c}-értékű betegek között – 24 hét⁴			
N	100	107	100
A 7% alatti A1C-értéket elérő betegek aránya (%)	37,0	32,7	17,0
Összehasonlítás placebóval (esélyhányados) (95%-os CI) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ A 10 mg vagy 25 mg empagliflozin-csoportba randomizált betegek 10 mg/5 mg-os vagy 25 mg/5 mg-os Glyxambi-t kaptak metformin bázisterápia mellett

² A placebo csoportba randomizált betegek placebo és 5 mg linagliptin kombinációját kapták metformin bázisterápia mellett

³ A teljes elemzési csoporton (full analysis set, FAS) (megfigyelt esetek [observed cases], OC) végzett, ismételt mérésekre alkalmazott kevert hatás modellbe (mixed model repeated measurements, MMRM) beletartozik a kiindulási HbA_{1c}-érték, a kiindulási eGFR (MDRD), a földrajzi régió, a vizit, a kezelés és a kezelés-vizit interakció. Az FPG esetében a kiindulási FPG is beletartozik. A testtömeg esetében a kiindulási testtömeg is beletartozik.

⁴ A statisztikai szignifikanciát nem értékelték; nem volt része a másodlagos végpontok tekintetében végzett szekvenciális statisztikai próbáknak

⁵ A teljes elemzési csoporton (FAS) (ahol a vizsgálat megszakítását a kezelés sikertelenségének értékelték, [non-completers considered failure], NCF) végzett logisztikus regresszióban szerepelt a kiindulási HbA_{1c}-érték, a kiindulási eGFR (MDRD), a földrajzi régió és a kezelés; a vizsgálat kezdetén 7%-os és magasabb HbA_{1c}-értékkel rendelkező betegek alapján

A betegek egy előre meghatározott, 8,5%-os vagy magasabb kiindulási HbA_{1c}-értékkel rendelkező alcsoportjában a HbA_{1c}-értékben a kiinduláshoz képest bekövetkezett csökkenés a 25 mg

empagliflozin/5 mg linagliptin mellett -1,3% volt a 24. héten vizsgálva ($p < 0,0001$ placebóval és 5 mg linagliptinnel összehasonlítva), és -1,3% volt a 24. héten vizsgálva ($p < 0,0001$ placebóval és 5 mg linagliptinnel összehasonlítva).

5 mg linagliptin a metforminnal és 10 mg empagliflozinnal vagy 25 mg empagliflozinnal megfelelően beállított betegeknél

A metformin maximális tolerálható dózisa mellett nem kielégítően beállított betegeknél nyílt elrendezésben 10 mg empagliflozinnal vagy 25 mg empagliflozinnal egészítették ki a terápiát 16 héten át. Azok a betegek, akik a 16 hetes időszak elteltével sem voltak megfelelően beállítva, 5 mg linagliptinnel vagy placebóval végzett kettősvak kezelésben részesültek 24 héten át. A kettősvak időszak után az 5 mg linagliptinnel kiegészített kezelés (metformin + 10 mg empagliflozin és metformin + 25 mg empagliflozin) mindkét betegcsoportban statisztikailag szignifikáns javulást eredményezett a placebohoz képest a HbA_{1c} -értékben; a vizsgálat során valamennyi beteg folytatta a metforminnal és empagliflozinnal végzett kezelést. A 7,0%-os vagy magasabb kiindulási HbA_{1c} -értékkel rendelkező betegek közül statisztikailag szignifikánsan nagyobb számban érték el a 7% alatti HbA_{1c} -célértéket linagliptinnel kezelt betegek, mint a placeboval kezelték (lásd 5. táblázat).

5. táblázat Hatásossági paraméterek a kiegészítő kezelésként alkalmazott 10 mg/5 mg-os Glyxambi-t 10 mg empagliflozinnal, valamint a 25 mg/5 mg-os Glyxambi-t 25 mg empagliflozinnal összehasonlító, 10 mg/25 mg empagliflozin és metformin terápia mellett nem megfelelően beállított betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 hét¹				
N	122	125	109	108
Kiindulási érték (átlag)	8,04	8,03	7,82	7,88
Változás a kiindulási értékhez képest (korrigált átlag)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Összehasonlítás placebóval (korrigált átlag) (95%-os CI)	-0,32 (-0,52; -0,13) p= 0,0013		-0,47 (-0,66; -0,28) p< 0,0001	
A 7% alatti HbA_{1c}-értéket elérő betegek aránya (%) a 7%-os vagy magasabb kiindulási HbA_{1c}-értékű betegek között – 24 hét²				
N	116	119	100	107
A 7% alatti HbA_{1c} -értéket elérő betegek aránya (%)	25,9	10,9	36,0	15,0
Összehasonlítás placebóval (esélyhányados) (95%-os CI) ³	3,965 (1,771; 8,876) p= 0,0008		4,429 (2,097; 9,353) p< 0,0001	

Az 5 mg linagliptinnel kezelt csoportjába randomizált betegek vagy a fix dózisu kombinációt tartalmazó 10 mg/5 mg-os Glyxambi tableta és metformin kombinációját, vagy a 25 mg/5 mg-os Glyxambi tableta és metformin kombinációját kapták; a placebo csoportba randomizált betegek placebo, 10 mg empagliflozin és metformin kombinációját vagy placebo, 25 mg empagliflozin és metformin kombinációját kapták.

¹ A teljes elemzési csoporton (full analysis set, FAS) (megfigyelt esetek [observed cases], OC) végzett, MMRM modellbe beletartozik a kiindulási HbA_{1c} -érték, a kiindulási eGFR (MDRD), a földrajzi régió, a vizit, a kezelés és a kezelés-vizit interakció. Az FPG esetében a kiindulási FPG is beletartozik.

² A statisztikai szignifikanciát nem értékelték; nem volt része a másodlagos végpontok tekintetében végzett szekvenciális statisztikai próbáknak

³ A teljes elemzési csoporton (FAS) (ahol a vizsgálat megszakítását a kezelés sikertelenségének értékelték, [non-completers considered failure], NCF) végzett logisztikus regresszióban szerepelt a kiindulási HbA_{1c} -érték, a kiindulási eGFR (MDRD), a földrajzi régió és a kezelés; a vizsgálat kezdetén 7%-os és magasabb HbA_{1c} -értékkel rendelkező betegek alapján

Cardiovascularis biztonság

Az empagliflozin cardiovascularis kimenetelének (EMPA-REG OUTCOME) vizsgálata

A kettősvak, placebokontrollos EMPA-REG OUTCOME vizsgálat során standard kezelés kiegészítéseként alkalmazott 10 mg-os és 25 mg-os empagliflozin dózisok összevont adatait hasonlították össze a placebóval nyert adatokkal, 2-es típusú diabetesben és cardiovascularis betegségben szenvedő betegeknél. A vizsgálatban összesen 7020 beteget kezeltek (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) és követtek 3,1 évig (mediánérték). A betegek átlagéletkora 63 év volt, az átlagos HbA_{1c}-szint 8,1%, és a betegek 71,5%-a férfi volt. A vizsgálat megkezdésekor a betegek 74%-a részesült metformin-kezelésben, 48%-a inzulin-kezelésben és 43%-a szulfonilurea-kezelésben. A betegek körülbelül felénél (52,2%) az eGFR-érték 60-90 ml/perc/1,73 m², 17,8%-ánál 45–60 ml/perc/1,73 m² és 7,7%-ánál 30–45 ml/perc/1,73 m² volt.

A 12. héten a HbA_{1c} kiindulási értékhez képest mutatott javulásának korrigált középértéke (SE) 0,11% (0,02) volt a placebocsoportban, 0,65% (0,02) és 0,71% (0,02) az empagliflozin 10 és 25 mg adagos csoportokban. Az első 12 hét után a glykaemiás kontroll optimalizálódott a vizsgálati kezeléstől függetlenül. Ezért a hatás a 94. hétre csökkent, és a HbA_{1c} javulásának korrigált középértéke (SE) 0,08% (0,02) volt a placebocsoportban, 0,50% (0,02) és 0,55% (0,02) az empagliflozin 10 és 25 mg dózisos csoportokban.

Az empagliflozin a placebónál nagyobb mértékben előzte meg a cardiovascularis halálozást, a nem fatális myocardialis infarctus vagy nem fatális stroke képezte elsődleges kombinált végpontot. A kezelés hatására jelentősen csökkent a cardiovascularis halálozás, azonban a nem fatális myocardialis infarctus vagy a nem fatális stroke aránya nem változott szignifikánsan. A cardiovascularis halálozás csökkentése hasonló volt az empagliflozin 10 mg és 25 mg csoportokban, és ezt az adatot a teljes túlélés javulása is alátámasztotta (lásd 6. táblázat). Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban az empagliflozin hatása a CV-halálra, a nem fatális MI-re vagy a nem fatális stroke-ra, mint elsődleges összetett végpontra nagy mértékben független volt a glykaemiás kontrolltól vagy a veseműködéstől (eGFR), és általánosságban konzisztens volt az egyes eGFR kategóriáknál, 30 ml/perc/1,73 m² eGFR-ig.

6. táblázat A kezelés hatása az elsődleges összetett végpontra, azok összetevőire és a mortalitásra^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2333	4687
Az első CV halálozás, nem fatális MI vagy nem fatális stroke bekövetkezéséig eltelt idő N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Relatív házárd vs. placebo (95,02% CI)*		0,86 (0,74; 0,99)
A hatásosságra vonatkozó p-érték		0,0382
CV halálozás N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Kockázati arány vs. placebo (95%-os CI)		0,62 (0,49; 0,77)
p-érték		<0,0001
Nem fatális MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Kockázati arány vs. placebo (95%-os CI)		0,87 (0,70; 1,09)
p-érték		0,2189
Nem fatális stroke N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Kockázati arány vs. placebo (95%-os CI)		1,24 (0,92; 1,67)
p-érték		0,1638
Összhalálozás N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Kockázati arány vs. placebo (95%-os CI)		0,68 (0,57; 0,82)
p-érték		<0,0001
Nem CV mortalitás N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Kockázati arány vs. placebo (95%-os CI)		0,84 (0,60; 1,16)

CV = cardiovascularis, MI = myocardialis infarctus

^a Treated set (TS, kezelt betegcsoport), azok a betegek, akik legalább egy dózist kaptak a vizsgálati készítményből

^b Az empagliflozin 10 mg és 25 mg összevont dózisa

* Mivel a vizsgálat adatain időközi elemzést végeztek, egy kétoldali 95,02%-os konfidencia intervallumot alkalmaztak, amely $p < 0,0498$ szignifikancia értéknek felel meg.

A cardiovascularis mortalitás megelőzésében mutatott hatásosságot az empagliflozint DPP-4 inhibitorokkal együttesen alkalmazó betegeknél, illetve fekete bőrű betegek körében nem sikerült meggyőzően igazolni, mert az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban ezek a betegcsoportok alulreprezentáltak voltak.

Kórházi kezelést igénylő szívelégtelenség

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban az empagliflozin csökkentette a kórházi kezelést igénylő szívelégtelenség kockázatát a placebohoz képest (empagliflozin 2,7 %; placebo 4,1 %; kockázati arány: 0,65; 95%-os CI: 0,50; 0,85).

Nephropathia

Az EMPA-REG OUTCOME vizsgálatban az első nephropathiás esemény kialakulásáig eltelt idő esetében a kockázati arány 0,61 volt (95%-os CI: 0,53; 0,70) az empagliflozin (12,7%) vs. placebo (18,8%) vonatkozásában.

Emellett az empagliflozin mellett magasabb arányban (kockázati arány: 1,82; 95%-os CI: 1,40; 2,37) jelentkezett hosszan tartó normo- vagy micro-albuminuria (49,7%) ,mint a placebo mellett (28,8%).az olyan betegeknél, akiknél kiinduláskor is jelent volt a macro-albuminuria.

A linagliptin hatásának vizsgálata a kardiovaszkuláris rendszerre és a veseműködés biztonságosságára (CARMELINA vizsgálat)

A CARMELINA olyan randomizált vizsgálat volt, amelyben 6979, 2-es típusú diabéteszben szenvedő, a kórtörténetben szereplő makrovaszkuláris vagy vesebetegség miatt bizonyítottan emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú beteg vett részt, akiket 5 mg linagliptinnel (3494 fő) vagy placebóval (3485 fő) kezeltek a standard ellátás részeként a HbA_{1c}, a kardiovaszkuláris rendszer és a vesefunkciók kockázati tényezőinek regionális mértékeit megcélözva. A vizsgálati populáció 1211 résztvevője (17,4%-a) 75 éves vagy idősebb és 4348 beteg (62,3%) vesebetegségben szenved. A populáció körülbelül 19%-ának volt 45 ml/perc/1,73 m² vagy nagyobb, de 60 ml/perc/1,73 m² értéknél kisebb az

eGFR értéke, és a populáció 28%-ának volt 30 ml/perc/1,73 m² vagy annál nagyobb eGFR értéke, és 45 ml/perc/1,73 m² -nél kisebb értéke, és 15%-ának volt 30 ml/perc/1,73 m² -nél kisebb eGFR értéke.

A linagliptin nem növelte a cardiovascularis halálozást, a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, vagy a nem halálos stroke (MACE-3) [HR = 1,02; (95%-os CI: 0,89; 1,17); p = 0,0002 non-inferioritású] kombinált végpontjának rizikóját, sem a halálos kimenetelű veseelégtelenség, az ESRD, vagy a 40%-os vagy annál nagyobb folyamatos eGFR csökkenés kockázatának kombinált végpontját [HR = 1,04; (95%-os CI: 0,89; 1,22)]. Az albuminuria progressziójának elemzése során (változás a normoalbuminuriától a mikro- vagy makroalbuminuriára vagy a mikroalbuminuriáról makroalbuminuriára) a becsült kockázati arány 0,86 (95%-os CI: 0,78; 0,95) a linagliptinnél szemben a placebóval. Továbbá a linagliptin nem növelte szívelégtelenség miatti kórházi felvétel rizikóját [HR = 0,90; (95%-os CI: 0,74; 1,08)]. Nem növekedett a kardiovaszkuláris halálozás vagy az összhálaózás rizikója.

Ezen vizsgálat biztonságossági adatai összhangban vannak a linagliptin korábbi biztonságossági profiljának vizsgálatából származó adatokkal.

A linagliptin hatásának vizsgálata a kardiovaszkuláris rendszer biztonságosságára (CAROLINA vizsgálat) A kettősvak, párhuzamos csoportos CAROLINA vizsgálat a linagliptin kardiovaszkuláris biztonságosságát értékelte a glimepiridhez képest, a szokásos kezelés mellett kiegészítésként alkalmazva 2-es típusú diabéteszben szenvedő és emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú betegeknél. Összesen 6033 beteget (5 mg linagliptinnel 3023 főt; 1-4 mg glimepiriddel 3010 főt) kezeltek, ami 6,25 éves medián utánkövetéssel folytatódott. Az átlagéletkor 64 év volt, az átlagos HbA_{1c} 7,15% volt és a betegek 60%-a volt férfi. A populáció körülbelül 19%-ánál volt az eGFR értéke kevesebb mint 60 ml/perc/1,73 m².

A vizsgálat célja az volt, hogy igazolja az elsődleges kardiovaszkuláris végpont non-inferioritását, amely a kardiovaszkuláris halál vagy a nem halálos miokardiális infarktus (MI) vagy a nem halálos stroke (3P-MACE) első előfordulásának összetett végpontja volt. A linagliptin nem növelte a cardiovascularis halálozást, a nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, vagy a nem halálos stroke (MACE-3) [HR = 0,98; (95%-os CI: 0,84; 1,14); p < 0,0001 non-inferioritású] kombinált végpontjának rizikóját, amikor a szokásos kezelés mellett kiegészítésként adták 2-es típusú diabéteszben szenvedő és emelkedett kardiovaszkuláris kockázatú felnőtt betegeknél (lásd 7. táblázat).

7. táblázat Major kardiovaszkuláris események (MACE) és mortalitás a kezelési csoportok alapján a CAROLINA vizsgálatban

	Linagliptin 5 mg		Glimepirid (1-4 mg)		Kockázati arány (95%-os CI)
	Alanyok száma (%)	Előfordulás/ 1000 BÉ*	Alanyok száma (%)	Előfordulás/ 1000 BÉ*	
Betegek száma	3023		3010		
Elsődleges kardiovaszkuláris kompozit (kardiovaszkuláris halál, nem halálos kimenetelű miokardiális infarktus, nem halálos kimenetelű stroke)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Összhalálozás	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Kardiovaszkuláris eredetű halál	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Szívelégtelenség miatti kórházi felvétel	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* BÉ = betegév

** A non-inferioritásra vonatkozó tesztelés annak igazolására, hogy a kockázati arány 95%-os megbízhatósági tartományának felső határa kevesebb, mint 1,3.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Glyxambi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetesben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Glyxambi-ban található empagliflozin és linagliptin felszívódásának sebessége és mértéke megegyezik a külön tablettában adott empagliflozin és linagliptin biohasznosulásával. Az önmagában adott empagliflozin és linagliptin farmakokinetikáját alaposan feltérképezték egészséges egyéneknél és 2-es típusú diabetesben szenvedőknél is. A farmakokinetika általában hasonló volt egészséges személyeknél és 2-es típusú diabetesben szenvedőknél.

A Glyxambi-t az étkezés hasonló módon befolyásolta, mint az egyes hatóanyagait. A Glyxambi-t étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is be lehet venni.

Empagliflozin

Felszívódás

Orális alkalmazás után az empagliflozin gyorsan felszívódik, csúcskoncentrációja a plazmában a bevétel után 1,5 órás medián t_{max} -idő elteltével mérhető. Ezt követően a plazmakoncentráció bifázisos módon csökken, gyors eloszlási fázisban és viszonylag lassú terminális fázisban. Dinamikus egyensúlyi állapotban naponta egyszer adott 10 mg empagliflozin esetén a plazmában az átlagos koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) 1870 nmol/h, a C_{max} -érték pedig 259 nmol/l volt, naponta egyszer adott 25 mg empagliflozin esetén az AUC-érték 4740 nmol/h, a C_{max} -érték pedig 687 nmol/l. Az empagliflozin szisztémás expozíciója dózisarányosan növekedett. Az empagliflozin egyszeri dózist követő, illetve dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paraméterei hasonlóak, ami az

idő függvényében lineáris farmakokinetikára utal.

A 25 mg-os empagliflozin magas zsír- és kalóriatartalmú étkezés utáni bevétele valamivel kisebb mértékű expozíciót eredményezett; az AUC-érték körülbelül 16%-kal, a C_{max} -érték körülbelül 37%-kal volt alacsonyabb az éhgyomorra történő gyógyszerbevitelhez képest. Az étel empagliflozin farmakokinetikájára gyakorolt hatását nem tekintették klinikailag jelentősnek, és az empagliflozin étkezés közben vagy étkezéstől függetlenül is bevehető.

Eloszlás

A dinamikus egyensúlyi állapotú látszólagos eloszlási térfogatot a populációs farmakokinetikai elemzés alapján 73,8 l-re becsülték. Egészséges önkénteseknek adott [14 C]-empagliflozin oldat orális alkalmazását követően a vörösvértestekbe történő akkumuláció körülbelül 37%, a plazmafehérjékhez való kötődés pedig 86% volt.

Biotranszformáció

A humán plazmában nem voltak kimutathatók az empagliflozin fő metabolitjai, és a legnagyobb mennyiségben előforduló metabolit három glükuronid konjugátum volt (2-, 3- és 6-O-glükuronid). Az egyes metabolitok szisztémás expozíciója kevesebb, mint 10%-a volt a gyógyszerrel összefüggésben lévő anyagok teljes mennyiségének. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy az empagliflozin metabolizmusának elsődleges útja emberben az uridin-5'-difoszfoglükuronozil-transzferázok, az UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 és UGT1A9 általi glükuronidáció.

Elimináció

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az empagliflozin látszólagos terminális eliminációs felezési idejét 12,4 órára becsülték, a látszólagos orális clearance 10,6 l/óra volt. Az empagliflozin orális clearance-e esetében az inter-individuális variancia 39,1%, a reziduális variancia pedig 35,8% volt. Napi egyszeri adagolás mellett az empagliflozin dinamikus egyensúlyi plazmakoncentrációja az ötödik dózis beadásával alakult ki. A féleletidőnek megfelelően a dinamikus egyensúlyi állapotban legfeljebb 22%-os akkumulációt figyeltek meg a plazma AUC érték alapján.

Egészséges önkénteseknél orális [14 C]-empagliflozin oldat beadása után a gyógyszerből származó radioaktivitás körülbelül 96%-a kiválasztódott a széklettel (41%) vagy a vizelettel (54%). A székletben megjelent, gyógyszerből származó radioaktivitás nagy részét a változatlan formájú gyógyszer tette ki, a vizeletbe kiválasztódott változatlan formájú kiindulási gyógyszer pedig a gyógyszerből származó radioaktivitás körülbelül feléért volt felelős.

Linagliptin

Felszívódás

5 mg-os dózis egészségeseknek és betegeknek történő per os adását követően a linagliptin gyorsan felszívódott, a plazma csúcskoncentráció (medián T_{max}) a beadást követően 1,5 órával alakult ki.

Napi egyszer 5 mg linagliptin adását követően az egyensúlyi plazmakoncentráció a harmadik dózis után alakul ki. A linagliptin plazma AUC-értéke körülbelül 33%-kal magasabb az 5 mg-os dózis adását követően egyensúlyi állapotban, mint az első dózis után. A linagliptin AUC-értékének egyéni belüli és egyéni közötti variációs koefficiense nagyon kicsi (12,6% illetve 28,5%). A linagliptin DPP-4-hez való koncentráció-függő kötődése miatt a linagliptin farmakokinetikája a teljes expozíció tekintetében nem lineáris; valójában a linagliptin teljes plazma AUC-értéke a dózissal arányosnál kisebb mértékben nő, míg a nem kötött AUC hozzávetőleg a dózissal arányosan növekszik.

A linagliptin abszolút biohasznosulása körülbelül 30%. Magas zsírtartalmú étel együttléte a linagliptinnel 2 órával megnyújtja a C_{max} kialakulásához szükséges időt, és a C_{max} -ot 15%-kal csökkenti, de az AUC_{0-72h}-ra kifejtett hatást nem figyeltek meg. Klinikailag releváns C_{max} - és T_{max} -változásra nem kell számítani, ezért a linagliptin bevehető étkezés közben és étkezéstől függetlenül is.

A linagliptin dinamikus egyensúlyi plazma $AUC_{\tau,ss}$ -értéke $153 \text{ nmol}\cdot\text{óra/l}$, $C_{\max,ss}$ -koncentrációja pedig $12,9 \text{ nmol/l}$ volt 5 mg linagliptin 7 napon át, naponta egyszeri alkalmazása esetén.

Eloszlás

A szöveti kötődés eredményeképpen az átlagos látszólagos megoszlási térfogat egyensúlyi állapotban egy dózis intravénás 5 mg linagliptin adását követően egészséges egyéneknél körülbelül 1110 liter, ami arra utal, hogy a linagliptin nagymértékben megoszlik a szövetekben. A linagliptin plazmafehérje-kötődése koncentráció-függő, ami az 1 nmol/l -nél észlelt 99% -ról $\geq 30 \text{ nmol/l}$ esetén $75\text{-}89\%$ -ra csökken, ami arra utal, hogy a DPP-4 kötődés telíthető a linagliptin növekvő koncentrációi esetén. Magas koncentrációk esetén, ahol a DPP-4 teljesen telített, a linagliptin $70\text{-}80\%$ -a kötődik a DPP-4-en kívüli plazmafehérjékhez, így $30\text{-}20\%$ található szabadon a plazmában.

Biotranszformáció

10 mg [^{14}C] linagliptin *per os* adását követően a radioaktivitás körülbelül 5% -a választódik ki a vizelettel. A metabolizmus alárendelt szerepet játszik a linagliptin eliminációjában. Egyensúlyi állapotban a linagliptin relatív expozíciójának $13,3\%$ -áért felelős fő metabolit farmakológiailag inaktívnak bizonyult, és így nem járul hozzá a linagliptin plazma DPP-4 inhibitoros aktivitásához.

Elimináció

A linagliptin plazmakoncentrációja trifázisos módon csökken, a felezési idő hosszú (a linagliptin terminális felezési ideje több mint 100 óra), ez főként a linagliptin DPP-4-hez való telíthető, szoros kötődésével magyarázható, és nem járul hozzá a gyógyszer akkumulációjához. A linagliptin akkumulációjának effektív felezési ideje körülbelül 12 óra, ezt 5 mg linagliptin többszöri orális adásával határozták meg.

Per os [^{14}C] linagliptin adását követően egészséges egyéneknek a beadott radioaktivitás körülbelül 85% -a ürült a széklettel (80%) vagy a vizelettel (5%) az adagolást követő 4 napon belül. A renális clearance egyensúlyi állapotban körülbelül 70 ml/perc .

Vesekárosodás

Empagliflozin

Enyhe, közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban ($eGFR < 30 - < 90 \text{ ml/perc/1,73 m}^2$) és veseelégtelenségben vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében az empagliflozin AUC -értéke sorrendben körülbelül sorrendben 18% -kal, 20% -kal, 66% -kal, illetve 48% -kal nőtt, a normál veseműködésű egyénekhez viszonyítva. Az empagliflozin csúcskoncentrációja a plazmában hasonló volt a közepesen súlyos vesekárosodásban és a veseelégtelenségben/végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, valamint a normál veseműködésű betegek esetében. Az empagliflozin csúcskoncentrációja a plazmában körülbelül 20% -kal magasabb volt enyhe és súlyos fokban károsodott veseműködésű betegeknél, mint normál veseműködésű betegek esetében. A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az empagliflozin látszólagos orális clearance-e az $eGFR$ csökkenésével párhuzamosan csökken, ami a gyógyszerexpozíció növekedéséhez vezet (lásd 4.2 pont).

Linagliptin

Egy többszörös dóziszú, nyílt vizsgálatot végeztek a linagliptin (5 mg-os dózis) farmakokinetikájának vizsgálatára különböző mértékű krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegeknél normál veseműködésű kontroll személyekkel összehasonlítva. A vizsgálatba bevontak a kreatinin clearance alapján enyhe ($50\text{-}80 \text{ ml/perc}$), közepsúlyos ($30\text{-}50 \text{ ml/perc}$) és súlyos ($< 30 \text{ ml/perc}$), veseelégtelenségben szenvedő, valamint hemodialízisre szoruló, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeket is. Ezen kívül 2 -es típusú diabetes mellitusban és súlyos veseelégtelenségben ($< 30 \text{ ml/perc}$) szenvedő betegeket hasonlítottak össze normál vesefunkciójú 2 -es típusú diabetesben

szenvedő betegekkel.

Egyensúlyi állapotban a linagliptin expozíció az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegekben hasonló volt az egészséges vizsgálati személyekéhez. Közepesen súlyos vesekárosodásban az expozíció közepes mértékű, körülbelül 1,7-szeres növekedését figyelték meg a kontrollal összehasonlítva. Súlyos veseelégtelenségben szenvedő 2-es típusú diabetesben szenvedő betegeknek az expozíció 1,4-szerese volt a normál veseműködésű 2-es típusú diabetesben szenvedő betegekének. A linagliptin AUC-jére vonatkozó, egyensúlyi állapotú előrejelzések szerint a végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek expozíciója hasonló a középsúlyos vagy súlyos veseelégtelenségben szenvedőkhöz. Ráadásul a linagliptin várhatóan nem eliminálódik a terápia szempontjából szignifikáns mértékben hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Empagliflozin

A (Child-Pugh osztályozás szerinti) enyhe, közepesen súlyos és súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknek az empagliflozin átlagos AUC- és C_{max} -értéke emelkedett (az AUC sorrendben 23%-kal, 47%-kal, illetve 75%-kal, a C_{max} pedig sorrendben 4%-kal, 23%-kal, illetve 48%-kal) a normál májműködésű betegeknek mérhető értékekhez képest (lásd 4.2 pont).

Linagliptin

A (Child-Pugh osztályozás szerinti) enyhe, közepesen súlyos és súlyos májelégtelenségben szenvedő nem diabéteszes betegeknek a linagliptin átlagos AUC- és C_{max} -értéke hasonló volt az egészséges személyekéhez 5 mg linagliptin ismételt dózisainak alkalmazását követően.

Testtömegindex (BMI)

A Glyxambi dózisának módosítása a testtömegindex alapján nem szükséges. A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testtömegindexnek nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin vagy a linagliptin farmakokinetikájára.

Nem

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján a nemnek nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin vagy a linagliptin farmakokinetikájára.

Rassz

Populációs farmakokinetikai elemzés és specifikus I. fázisú vizsgálatok során az empagliflozin és a linagliptin farmakokinetikájában klinikailag releváns különbséget nem tapasztaltak.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkornak nincs klinikailag jelentős hatása az empagliflozin vagy a linagliptin farmakokinetikájára. Idős (65-80 éves) vizsgálati személyeknél a linagliptin plazmakoncentrációi hasonlóak voltak a fiatalabb vizsgálati személyekéhez.

Gyermekek és serdülők

Empagliflozin

Egy I. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban $\geq 10 - < 18$ éves, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekeknek és serdülőknek tanulmányozták az empagliflozin (5 mg, 10 mg és 25 mg) farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok konzisztensek voltak a felnőtt vizsgálati résztvevőknél megfigyelttel.

Linagliptin

Egy II. fázisú gyermekgyógyászati vizsgálatban $\geq 10 - < 18$ éves, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél tanulmányozták 1 mg és 5 mg linagliptin farmakokinetikáját és farmakodinámiáját. A megfigyelt farmakokinetikai és farmakodinámiás válaszok konzisztensek voltak a felnőtt vizsgálati résztvevőknél megfigyeltekkel. Az 5 mg linagliptin jobbnak bizonyult az 1 mg-os hatáserősségnél a minimális DPP-4-gátlás tekintetében (72%, ill. 32%, $p=0,0050$), valamint számszerűen nagyobb mértékben csökkentette a HbA_{1c} korrigált átlagos változásának értékét a kiindulási értékhez képest ($-0,63\%$, ill. $-0,48\%$, nem szignifikáns). Az adatkészlet korlátozottsága miatt az eredményeket elővigyázatosan kell értelmezni.

Gyógyszerkölsönhatások

A Glyxambi-val és más gyógyszerekkel nem végeztek gyógyszerinterakciós vizsgálatokat, az egyes hatóanyagokkal azonban végeztek ilyen vizsgálatokat.

Az empagliflozin in vitro értékelése

In vitro vizsgálatok alapján az empagliflozin nem gátolja, nem inaktiválja, illetve nem indukálja a CYP450 izoenzimeket. Az empagliflozin nem gátolja az UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 illetve az UGT2B7 enzimet. A CYP450 fő izoformáit érintő gyógyszerinterakciók előfordulása empagliflozin és ezen enzimek szubsztrátjainak egyidejű alkalmazásakor nem valószínű.

In vitro adatok alapján az empagliflozin emberben elsődlegesen glükuronidációval metabolizálódik az UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 és UGT2B7 uridin-5'-difoszfoglükuronil-transzferáz enzimek által.

Az empagliflozin szubsztrátja a OAT3, OATP1B1 és OATP1B3 humán uptake transzportereknek, de nem szubsztrátja a szerves anion transzporter 1-nek (OAT1) és a szerves kation transzporter 2-nek (OCT2). Az empagliflozin szubsztrátja a P-glikoproteinnek (P-gp) és az emlőrák rezisztencia proteinnek (breast cancer resistance protein - BCRP).

Az empagliflozin terápiás dózisban nem gátolja a P-gp-t. *In vitro* vizsgálatok alapján vélhetően nem valószínű, hogy az empagliflozin kölcsönhatásba lépne a P-gp szubsztrát gyógyszerekkel. A P-gp szubsztrátdigoxin és empagliflozin egyidejű alkalmazása során a digoxin AUC-értéke 6%-kal, C_{max} -értéke pedig 14%-kal nőtt. Ezeket a változásokat nem tekintették klinikailag jelentősnek.

Az empagliflozin klinikailag releváns plazmakoncentrációban *in vitro* nem gátolja a humán felvételi transzportereket, például az OAT3, az OATP1B1 és az OATP1B3 fehérjéket, ennek alapján e felvételi transzporterek szubsztrátjaival gyógyszerinterakció előfordulása nem valószínű.

A linagliptin in vitro értékelése

A linagliptin az OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 és OCTN2 szubsztrátjaként viselkedett, ami a linagliptin esetleges OATP8-mediált hepaticus felvételére, OCT2-mediált renális felvételére és OAT4-, OCTN1- és OCTN2-mediált renális szekréciójára és reabszorpciójára utal *in vivo*. A linagliptin az OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 és OATP2 aktivitását kis mértékben-gyengén gátolta.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az empagliflozin és linagliptin kombinációjával legfeljebb 13 hétig terjedő általános toxicitási vizsgálatokat végeztek patkányoknál.

Focalis hepatocellularis nekrosist észleltek a linagliptin/empagliflozin kombináció 15: 30 mg/ttkg-os és e feletti adagjaival (linagliptin esetében a klinikai expozíció 3,8-szorosa, empagliflozin esetében a klinikai expozíció 7,8-szorosa), valamint az önmagában adott empagliflozinnal kezelt csoportokban, míg a kontrollcsoportban nem észleltek ilyen elváltozásokat. Ennek az eredménynek a klinikai jelentősége még nem tisztázott.

Az empagliflozin és linagliptin kombinációja a terápiás dózisok alkalmazása után észlelhető humán expozíciót kellően meghaladó expozíciók mellett nem volt teratogén hatású, és nem idézett elő anyai toxicitást. Nem figyeltek meg a vese fejlődésére gyakorolt káros hatást az empagliflozin önmagában, a linagliptin önmagában, vagy a két készítmény kombinációban történő alkalmazása után.

Empagliflozin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és genotoxicitási, termékenységre és korai embrionális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Rágcsálókön és kutyákon végzett hosszú távú toxicitási vizsgálatokban a toxicitás jeleit az empagliflozin klinikai adagjának 10-szeresének megfelelő vagy annál nagyobb dózisok esetén figyelték meg. A legtöbb toxicitási tünet a vizelettel történő glükózvesztés és az elektrolit egyensúlyzavarok következtében létrejövő, másodlagos farmakológiai hatásoknak felelt meg, például a testsúlycsökkenés és testzsír csökkenése, fokozott táplálékbevitel, hasmenés, dehydratio, csökkent szérum glükózszint valamint a fehérjemetabolizmus és a glükoneogenezis fokozódására utaló egyéb szérum paraméterek növekedése, a vizelettel kapcsolatos változások, pl. polyuria, glycosuria és mikroszkópos elváltozások, például mineralizáció a vesékben, illetve néhány lágyrészben és érsvövetben. A vesét érintő túlzott farmakológiai hatások mikroszkópos bizonyítékait, például a tubulusok dilatációját, valamint a tubulusokban és a medencében ásványi anyagok kiválását megfigyelték néhány fajban, a 25 mg-os empagliflozin adag klinikai AUC expozíciójának körülbelül 4-szeresénél.

Egy 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatban az empagliflozin nem növelte nőstény patkányoknál a tumorok előfordulási gyakoriságát még a legnagyobb, a maximális klinikai AUC-expozíció körülbelül 72-szeresének megfelelő 700 mg/kg/nap adag mellett sem. Hím patkányoknál a legnagyobb adag mellett a kezeléssel összefüggő jóindulatú vascularis proliferatív elváltozásokat (haemangiómákat) írtak le a mesenterialis nyirokcsomókban, azonban napi 300 mg/ttkg-os – az empagliflozin maximális klinikai expozíciója kb. 26-szorosának megfelelő – dózis esetén erről nem számoltak be. Patkányoknál 300 mg/ttkg/nap dózis fölött a herékben kialakuló interstitialis sejtes tumorok nagyobb előfordulási gyakoriságát észlelték, azonban az empagliflozin maximális klinikai expozíciójának kb. 18-szorosának megfelelő, 100 mg/ttkg/nap adag esetén ilyen hatást nem észleltek. Patkányoknál mindkét tumor gyakran előfordul, emberre nézve ennek jelentősége valószínűtlen.

Az empagliflozin nem növelte a tumorok előfordulási gyakoriságát nőstény egereknél napi 1000 mg/ttkg-ig terjedő adagokban, ami körülbelül az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 62-szeresének felel meg. Az empagliflozin napi 1000 mg/kg-os dózisban hím egereknél vesetumorokat idézett elő, azonban az empagliflozin maximális klinikai expozíciója 11-szeresének megfelelő napi 300 mg/ttkg-os adag mellett ezt nem figyelték meg. Az ilyen tumorok kialakulási mechanizmusa a hím egerek vese kórfolyamatokra való természetes hajlamával és egy olyan metabolikus útvonallal függ össze, ami emberben nem jellemző. A hím egereknél kialakuló tumorok humán szempontból nem tekinthetők jelentősnek.

Az empagliflozin a terápiás dózisok alkalmazása után észlelhető humán expozíciót kellően meghaladó expozíciók mellett nem fejtett ki káros hatásokat a termékenységre vagy a korai embrionális

fejlődésre. Az organogenesis időszakában adott empagliflozin nem bizonyult teratogénnek. Az empagliflozin - csak az anyára nézve toxikus dózisban - patkányoknál a végtagscontok meghajlását, nyulaknál pedig fokozott embrionális veszteséget is előidézett.

Patkányoknál empagliflozinnal végzett pre- és posztnatális toxicitási vizsgálatok során az utódok csökkent súlygyarapodását figyelték meg az empagliflozin maximális klinikai expozíciója mintegy 4-szeresének megfelelő maternális expozíció mellett. Ilyen hatást az empagliflozin maximális klinikai expozíciójának megfelelő mértékű szisztémás expozíció mellett nem figyelték meg. Ennek az eredménynek a jelentősége az emberre nézve nem ismert.

Egy patkányokon végzett, juvenilis toxicitási vizsgálatban az empagliflozint a 21-től a 90. posztnatális napig adagolták, és csak 100 mg/kg/nap adag esetén találtak nem káros, minimális-enyhe mértékű vesetubulus- és vesemedence-dilatációt a fiatal patkányoknál. Ez az adag a 25 mg-os maximális klinikai adag körülbelül 11-szeresének felel meg. Ezek az elváltozások a 13 hetes gyógyszermentes regenerációs időszak végén már nem voltak észlelhetők.

Linagliptin

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági és genotoxicitási, termékenységre és korai embrionális fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Rágcsálókön és makákó majmokon végzett hosszú távú toxicitási vizsgálatokban a linagliptin klinikai adagjának 300-szorosát meghaladó dózisok esetén figyelték meg toxicitás jeleit.

Egereknél és patkányoknál a toxicitás fő célszervei a máj, a vesék és a gyomor-bélcsatorna voltak. A klinikai expozíció több mint 1500-szorosának megfelelő expozíciók mellett a reproduktív szervekre, a pajzsmirigyre és a nyirokszervekre kifejtett mellékhatást észleltek patkányoknál. Erős pszeudo-allergiás reakciókat figyelték meg kutyáknál közepes dózisok esetén, amelyek olyan másodlagos cardiovascularis változásokat okoztak, amelyeket kutyára specifikusnak tartanak. A toxicitás célszervei a máj, a vesék, a gyomor, a reproduktív szervek, a thymus, a lép és a nyirokcsmók voltak makákó majmokban a klinikai expozíció több mint 450-szerese esetén. Majmoknál a klinikai expozíció több, mint 100-szorosa mellett gyomorirritáció volt a legfőbb eltérés.

2 éves, *per os*, patkányokon és egereken végzett karcinogenitási vizsgálatban karcinogenitásra utaló adatot nem találtak a patkányoknál és a hím egereknél. A kizárólag nőtény egereknél észlelt, a legmagasabb (a humán expozíciónál több mint 200-szor magasabb) dózisoknál szignifikánsan magasabb incidenciával jelentkező malignus lymphómát humán szempontból nem tekintik relevánsnak. Ezen vizsgálatok alapján nincs humán karcinogenitási vonatkozás.

A linagliptin a klinikai expozíció 900-szorosát meghaladó expozíciók mellett nem fejtett ki káros hatásokat a termékenységre vagy a korai embrionális fejlődésre. Az organogenesis időszakában adott linagliptin nem bizonyult teratogénnek. A linagliptin - kizárólag az anyaállatra nézve toxikus dózisban - a skeletális csontosodás kismértékű késését idézte elő patkányoknál, valamint fokozott embrionális veszteséget nyulaknál.

Patkányokon linagliptinnel végzett pre- és posztnatális toxicitási vizsgálatok során az utódok csökkent súlygyarapodását figyelték meg a linagliptin maximális klinikai expozíciója mintegy 1500-szorosának megfelelő maternális expozíció mellett. Ilyen hatást a linagliptin maximális klinikai expozíciója 49-szeresének megfelelő mértékű szisztémás expozíció mellett nem figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta

Tablettamag

mannit (E421)
hidegen duzzadó kukoricakeményítő
kukoricakeményítő
kopovidon (névleges K-érték 28)
kroszpovidon (B típusú)
talkum
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz 2910
mannit (E421)
talkum
titán-dioxid (E171)
makrogol (6000)
sárga vas-oxid (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmtabletta

Tablettamag

mannit (E421)
hidegen duzzadó kukoricakeményítő
kukoricakeményítő
kopovidon (névleges K-érték 28)
kroszpovidon (B típusú)
talkum
magnézium-sztearát

Filmbevonat

hipromellóz 2910
mannit (E421)
talkum
titán-dioxid (E171)
makrogol (6000)
vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

PVC/PVDC/alumínium egységadagos perforált buboréksomagolás.
Csomagolási egységenként 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 vagy 100 × 1 filmtablettát tartalmazó kartondobozban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY SZÁMAI

Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta

EU/1/16/1146/001 (7 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/002 (10 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/003 (14 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/004 (28 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/005 (30 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/006 (60 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/007 (70 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/008 (90 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/009 (100 × 1 db filmtabletta)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmtabletta

EU/1/16/1146/010 (7 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/011 (10 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/012 (14 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/013 (28 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/014 (30 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/015 (60 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/016 (70 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/017 (90 × 1 db filmtabletta)
EU/1/16/1146/018 (100 × 1 db filmtabletta)

9. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatli engedély első kiadásának dátuma: 2016. november 11.

A forgalombahozatli engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. július 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatli engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalombahozatli engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatli engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta
empagliflozin/linagliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

10 mg empagliflozin és 5 mg linagliptin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

7 × 1 db filmtabletta
10 × 1 db filmtabletta
14 × 1 db filmtabletta
28 × 1 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta
70 × 1 db filmtabletta
90 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/16/1146/001 7 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/002 10 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/003 14 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/004 28 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/005 30 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/006 60 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/007 70 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/008 90 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/009 100 × 1 db filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glyxambi 10 mg/5 mg tableta
empagliflozin/linagliptin

2. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glyxambi 25 mg/5 mg filmtabletta
empagliflozin/linagliptin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg empagliflozin és 5 mg linagliptin tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

7 × 1 db filmtabletta
10 × 1 db filmtabletta
14 × 1 db filmtabletta
28 × 1 db filmtabletta
30 × 1 db filmtabletta
60 × 1 db filmtabletta
70 × 1 db filmtabletta
90 × 1 db filmtabletta
100 × 1 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/16/1146/010 7 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/011 10 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/012 14 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/013 28 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/014 30 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/015 60 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/016 70 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/017 90 × 1 db filmdoboz
EU/1/16/1146/018 100 × 1 db filmdoboz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóval 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

(Perforált) BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Glyxambi 25 mg/5 mg tableta
empagliflozin/linagliptin

2. A FORGALOMBAHOZATLI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta

Glyxambi 25 mg/5 mg filmtabletta

empagliflozin/linagliptin

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Glyxambi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Glyxambi szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Glyxambi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Glyxambi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Glyxambi és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Glyxambi?

A Glyxambi két hatóanyagot, úgynevezett empagliflozint és linagliptint tartalmaz. Mindkettő az orális antidiabetikumoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére szájon át alkalmazott gyógyszerek.

Mi a 2-es típusú cukorbetegség?

A 2-es típusú cukorbetegség a gének és az életmód összhatásának eredményeként kialakuló állapot. Ha Ön 2-es típusú cukorbetegségben szenved, akkor hasnyálmirigye esetleg nem termel elég inzulint a vércukorszint szabályozásához, és a szervezete nem képes a termelt inzulint megfelelően felhasználni. Emiatt megemelkedik a vércukorszint, ami egészségügyi problémákhoz, például szívbetegséghez, vesebetegséghez, vaksághoz, illetve a végtagi keringés romlásához vezethet.

Hogyan hat a Glyxambi?

Az empagliflozin az úgynevezett nátrium-glükóz kotranszporter-2 (SGLT2) gátlók nevű gyógyszerek csoportjába tartozik. Ez a hatóanyag a vesében az SGLT2 fehérje gátlásával hat. Ez a vércukor (glükóz) vizelettel történő kiürülését okozza. A linagliptin másképp hat, mégpedig oly módon, hogy több inzulin termelését teszi lehetővé a hasnyálmirigyben a vércukorszint csökkentésére. Ezt a hatását a DPP-4 nevű fehérje gátlásával fejt ki. Ilyen módon a Glyxambi csökkenti a vérben a cukor mennyiségét.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Glyxambi?

- A Glyxambi-t metformin és/vagy szulfonilurea (SU) mellé adják 2-es típusú cukorbetegség kezelésére olyan, 18 éves vagy idősebb felnőtt betegeknek, akiknél a cukorbetegség nem tartható egyensúlyban empagliflozinnal együtt adott metformin- és/vagy szulfonilurea-terápiával vagy linagliptinnel együtt adott metformin- és/vagy szulfonilurea-terápiával.

- A Glyxambi az empagliflozin és linagliptin külön tablettában történő szedése helyett is alkalmazható. A túladagolás elkerülése érdekében a továbbiakban ne szedjen külön empagliflozin és linagliptin tablettákat, ha ezt a gyógyszert szedi.

Fontos, hogy továbbra is betartsa a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által javasolt diétát és testmozgást.

2. Tudnivalók a Glyxambi szedése előtt

Ne szedje a Glyxambi-t

- ha allergiás az empagliflozinra, a linagliptinre, bármilyen egyéb SGLT2-gátlóra (például. dapagliflozin, canagliflozin), bármilyen egyéb DPP4-gátlóra (pl. sitagliptin, vildagliptin), vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer szedése előtt és a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával:

- ha Ön 1-es típusú cukorbetegségben szenved (szervezete nem termel inzulint). A Glyxambi 1-es típusú cukorbetegség kezelésére nem alkalmazható.
- ha gyors fogyást, hányingert vagy hányást, hasi fájdalmat, rendkívüli szomjúságot, gyors és mély légvételeket, zavartságot, szokatlan aluszékonyságot vagy fáradékonyságot, édeskés szagú leheletet, a szájban jelentkező édes vagy fémes ízt, illetve a vizelet vagy a verejték szagának megváltozását tapasztalja. Azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával vagy fáradjon be a legközelebbi kórházba, ezek a cukorbetegség kapcsán előforduló egyik ritka, ámde súlyos, esetenként életveszélyes probléma, a „diabéteszes ketoacidózis” jelei lehetnek, amit az úgynevezett „ketontestek” felszaporodása okoz a vizeletében vagy a vérében, és vizsgálatokkal mutatható ki. A diabéteszes ketoacidózis kialakulásának kockázata fokozott lehet hosszas koplalás, nagy mértékű alkoholfogyasztás, kiszáradás, az inzulin dózis hirtelen csökkentése, illetve a nagyobb műtét vagy súlyos betegség miatt kialakuló megnövekedett inzulinigény következtében.
- ha a cukorbetegség kezelésére egyéb gyógyszereket, úgynevezett „szulfanilureákat” (például glimepirid, glipizid) és/vagy inzulint alkalmaz. Kezelőorvosa a túlzottan alacsony vércukorszint (hipoglikémia) elkerülése érdekében valószínűleg csökkenteni kívánja ezen gyógyszerek dózisát, amennyiben ezeket a Glyxambi-val együtt szedi.
- ha jelenleg fennáll, vagy korábban volt hasnyálmirigy-betegsége.
- ha súlyos vesebetegségben szenved. Kezelőorvosa korlátozhatja a napi adagot, vagy egy másik gyógyszer szedésére kérheti Önt (lásd még a „Hogyan kell szedni a Glyxambi-t?” című 3. pontot).
- ha súlyos májproblémái vannak. Kezelőorvosa egy másik gyógyszer szedésére kérheti Önt.
- ha a kiszáradás veszélye fenyegetheti Önt:
 - hányás, hasmenés, láz esetén, vagy nem tud enni vagy inni,
 - ha olyan gyógyszereket szed, amelyek fokozzák a vizelettermelést [diuretikumok] vagy csökkentik a vérnyomást,
 - ha Ön 75 évesnél idősebb.

A lehetséges jelek a 4. pontban a „kiszáradás” alatt vannak felsorolva. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a túlzott folyadékvesztés megelőzése érdekében megkéri, hogy hagyja abba a Glyxambi szedését, amíg rendbe nem jön. Kérdezze meg a kiszáradás megelőzésének módjairól.

- ha 75 éves vagy idősebb, akkor nem javasolt a Glyxambi szedésének megkezdése.
- ha Önnek a laborleletek szerint megemelkedett a vörösvértestek szintje a vérében (hematokrit) (lásd a 4. pontban is, „Lehetséges mellékhatások”).

Forduljon kezelőorvosához, amennyiben a Glyxambi-kezelés alatt a következők bármelyikét tapasztalja:

- ha akut hasnyálmirigy-gyulladás tünetei lépnek fel, például tartósan fennálló, erős hasi (abdominális) fájdalom. A lehetséges tünetek a 4., „Lehetséges mellékhatások” című pontban vannak felsorolva. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának változtatnia kell az Ön kezelésén.
- ha súlyos, lázzal járó vese- vagy húgyúti fertőzésben szenved. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Glyxambi szedését, amíg rendbe nem jön.
- ha a bőr felhólyagosodását észleli, ez a bullózus pemfigoid nevű betegség jele lehet. Kezelőorvosa arra kérheti, hogy hagyja abba a Glyxambi szedését.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a nemi szerveken vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti területen fájdalmat, érzékenységet, bőrpírt vagy duzzanatot tapasztal, láz vagy rossz általános közérzet mellett. Ezek a tünetek egy ritka, de súlyos vagy akár életveszélyes fertőzés jelei is lehetnek, amelynek a gát nektrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangrénéa a neve, és amely elpusztítja a bőr alatti szöveteket. A Fournier-gangrénéa azonnali kezelést igényel.

Lábápolás

Minden cukorbeteg számára fontos, hogy rendszeresen ellenőrizze lábait, és kövesse a gondozását végző egészségügyi szakember lábápolásra vonatkozó tanácsait.

Veseműködés

Kezelőorvosa a Glyxambi-kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés alatt rendszeres időközönként ellenőrizni fogja az Ön veseműködését.

Cukor megjelenése a vizeletben

A gyógyszer hatásmechanizmusa miatt a gyógyszer szedése során pozitívvá válik a cukor vizeletből történő kimutatására szolgáló vizsgálat eredménye.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszer alkalmazása gyermekeknél és 18 év alatti serdülőknél nem javasolt, mivel ebben a korcsoportban nem végeztek vizsgálatokat.

Egyéb gyógyszerek és a Glyxambi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen a következő gyógyszerek szedése esetén kell szólnia kezelőorvosának:

- cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerek, például inzulin vagy szulfonilurea. Lehetséges, hogy kezelőorvosa a túl alacsony vércukorszint megelőzése érdekében csökkenteni fogja ezen egyéb gyógyszerek dózisát.
- ha a víz szervezetből történő eltávolítására szolgáló gyógyszert (vízhajtót, úgynevezett diuretikumot) szed. Lehetséges, hogy kezelőorvosa megkéri, hogy hagyja abba a Glyxambi szedését.
- olyan gyógyszerek, amelyek befolyásolhatják az empagliflozin vagy a linagliptin lebomlását a szervezetben, például a rifampicin (tuberkulózis kezelésére szolgáló antibiotikum) vagy görcsrohamok kezelésére szolgáló bizonyos gyógyszerek (például karbamazepin, fenobarbitál vagy fenitoin). A Glyxambi hatása csökkenhet.
- lítium, mivel a Glyxambi csökkentheti a vérben lévő lítium mennyiségét.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

Nem ismert, hogy a Glyxambi károsítja-e a magzatot. A gyógyszer alkalmazása elővigyázatosságból lehetőleg kerülendő a terhesség ideje alatt.

Nem ismert, hogy a Glyxambi hatóanyagai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha szoptat.

Nem ismert, hogy a Glyxambi emberben befolyásolja-e a termékenységet.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Glyxambi kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A gyógyszer szulfanilureákkal vagy inzulinnal együtt történő szedése a vércukorszint túlzott leesését (hipoglikémia) okozhatja, ami olyan tünetekkel járhat, mint remegés, verejtékezés és látászavar, ezáltal befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a Glyxambi-kezelés ideje alatt e tünetek bármelyikét tapasztalja, akkor ne vezessen gépjárművet, illetve ne használjon szerszámokat, ne kezeljen gépeket.

3. Hogyan kell szedni a Glyxambi-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell szedni a gyógyszerből?

A szokásos kezdő adag egy Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta (10 mg empagliflozin és 5 mg linagliptin) naponta egyszer.

Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy szükséges-e emelni az adagot naponta egyszer egy Glyxambi 25 mg/5 mg filmtablettára (25 mg empagliflozin és 5 mg linagliptin kombinációja). Ha Ön már 25 mg-ot szed az empagliflozinból és 5 mg-ot a linagliptinből külön tabletták formájában, és Glyxambi szedésére tér át, akkor a kezelést megkezdheti közvetlenül a 25 mg/5 mg-os Glyxambi tablettával.

Vesekárosodás

Beszéljen kezelőorvosával, ha veseproblémái vannak. Kezelőorvosa alacsonyabb adagot rendelhet Önnek, vagy dönthet úgy, hogy másik gyógyszert kell alkalmaznia.

Májkárosodás

Beszéljen kezelőorvosával, ha súlyos májkárosodása van. A Glyxambi alkalmazása nem ajánlott, orvosa dönthet úgy, hogy másik gyógyszert kell alkalmaznia.

Idősek

75 éves vagy idősebb betegek kezelésével kapcsolatban nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Glyxambi kezelés nem kezdhető 75 évesnél idősebb betegek esetében.

A gyógyszer bevétele

- A tablettát egészben, vízzel kell lenyelni.
- A Glyxambi bevehető étkezés közben, vagy étkezéstől függetlenül is.
- A tablettát a nap bármely szakában bevehető. Törekedjen rá azonban, hogy a tablettát minden nap ugyanabban az időpontban vegye be. Így könnyebben eszébe jut majd, hogy be kell vennie.

Kezelőorvosa rendelheti a Glyxambi-t a cukorbetegség kezelésére szolgáló egyéb gyógyszerekkel együtt is. A legjobb eredmény elérése érdekében minden gyógyszert pontosan az orvos utasítása szerint szedje.

A megfelelő diéta és a testmozgás elősegíti, hogy a szervezete jobban hasznosítsa a vérben található cukrot. Fontos, hogy a Glyxambi szedése alatt betartsa a kezelőorvos által előírt diétát és testmozgást.

Ha az előírtnál több Glyxambi-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be a gyógyszerből, azonnal forduljon orvoshoz vagy menjen kórházba.

Vigye magával a gyógyszer dobozát.

Ha elfelejtette bevenni a Glyxambi-t

Ha rájön, hogy elfelejtett bevenni egy tablettát attól függ, hogy mit kell tennie, hogy mennyi idő van még hátra a következő adag bevételéig:

- Ha a következő adag 12 óra múlva vagy még később esedékes, akkor vegye be a Glyxambi-t, amint eszébe jut. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ha azonban a következő adag bevételéig kevesebb, mint 12 óra van hátra, hagyja ki az elfelejtett adagot. A következő adagot a szokásos időben vegye be.
- Ne vegyen be a gyógyszerből kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Glyxambi szedését

Ne hagyja abba a gyógyszer szedését anélkül, hogy azt előzőleg megbeszélte volna kezelőorvosával. Ha abbahagyja a Glyxambi szedését, vércukorszintje megemelkedhet.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal forduljon orvoshoz vagy keresse fel a legközelebbi kórházat, ha a következő mellékhatások bármelyike jelentkezik:

Diabéteszes ketoacidózis, ritkán fordul elő (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

A diabéteszes ketoacidózis tünetei az alábbiak (lásd még a 2. „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című pontot):

- a „ketontestek” emelkedett szintje a vizeletben vagy a vérben;
- gyors fogyás;
- hányinger vagy hányás;
- hasi fájdalom;
- rendkívüli szomjúság;
- gyors és mély légvételek;
- zavartság;
- szokatlan aluszékonyság vagy fáradékonyság;
- édeskés szagú lehelet, édes vagy fém íz a szájban, illetve a vizelet vagy verejték furcsa szaga.

Ezek a tünetek a vércukorszinttől függetlenül felléphetnek. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy átmenetileg vagy végleg leállítja Önnél az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Allergiás reakciók, nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

Ez a gyógyszer allergiás reakciókat okozhat, amelyek súlyosak lehetnek, köztük csalánkiütést (urtikária) és az arc, az ajkak, a nyelv és a torok duzzanatát, ami légzési, vagy nyelési nehézséget okozhat (angioödéma).

Hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz), nem gyakori

Ez a gyógyszer hasnyálmirigy-gyulladást okozhat, amely általában tartósan fennálló súlyos hasi (gyomortáji) fájdalom formájában jelentkezik, amely kisugározhat a hátba, és gyakran kíséri hányinger vagy hányás. Kezelőorvosának változtatnia kell az Ön kezelésén.

Alacsony vércukorszint (hipoglikémia), amely gyakran tapasztalható (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

Ha a Glyxambi-t olyan egyéb gyógyszerrel együtt szedi, amely alacsony vércukorszintet okozhat, például szulfanilureával vagy inzulinnal, akkor fennáll Önénél a túlzottan alacsony vércukorszint (hipoglikémia) kialakulásának kockázata. A túlzottan alacsony vércukorszint tünetei közé tartozhatnak a következők:

- reszketés, verejtékezés, nagyfokú szorongás vagy zavartság, szapora szívverés
- rendkívüli éhség, fejfájás

Kezelőorvosa el fogja mondani Önnek, hogyan kell kezelni az alacsony vércukorszintet, és mit kell tennie, ha a fenti tünetek bármelyikét tapasztalja. Ha az alacsony vércukorszint tüneteit észleli, akkor egyen szőlőcukortablettát, nagy cukortartalmú édességet vagy igyon gyümölcslevet. Ha lehetséges, mérje meg a vércukorszintjét, és helyezkedjen nyugalomba.

Húgyúti fertőzés, gyakori

A húgyúti fertőzés tünetei az alábbiak:

- égő érzés vizeletürítéskor,
- zavaros vizelet,
- kismencedei vagy deréktáji fájdalom (a vesék érintettsége esetén).

Sürgető vizelési inger vagy gyakori vizeletürítés a gyógyszer hatásmechanizmusából eredően is felléphet, mivel azonban ezek húgyúti fertőzés tünetei is lehetnek, ezért ha ezen tünetek fokozódását észleli, forduljon kezelőorvosához.

Testfolyadék-vesztés (kiszáradás, dehidráció), nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

A kiszáradás jelei – melyek nem jellegzetesek – az alábbiak lehetnek:

- szokatlan szomjúságérzés,
- felálláskor jelentkező ájulásérzés vagy szédülés,
- ájulás vagy eszméletvesztés.

A Glyxambi szedése alatt előforduló egyéb mellékhatások:

Gyakran tapasztalható (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- a nemi szervek gombás fertőzése, például kandida-fertőzés,
- orr- vagy torokgyulladás (nazofaringitisz),
- köhögés,
- a szokásosnál nagyobb mennyiségű vizeletürítés vagy gyakrabban jelentkező vizelési inger,
- viszketés,
- bőrkiütés,
- az amiláz-enzim emelkedett szintje a vérben,
- a hasnyálmirigy lipáz enzim emelkedett szintje,
- szomjúság.
- székrekedés

Nem gyakran tapasztalható (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- erőködés vagy fájdalom vizeletürítéskor
- a vér laborvizsgálati eredményei eltéréseket mutathatnak a zsírszintekben, emelkedést a vörösvértestek mennyiségében (emelkedett hematokrit), valamint eltéréseket a veseműködést jelző értékekben (csökkent filtrációs ráta és emelkedett kreatininszint a vérben).

Ritkán tapasztalható (1000-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- seb a szájbán.
- a gát nekrotizáló faszciitise vagy Fournier-gangréna, amely a nemi szervek vagy a nemi szervek és a végbélnyílás közötti terület súlyos lágyrészfertőzése.

Nagyon ritkán tapasztalható (10 000-ből kevesebb mint 1 beteget érinthet)

- vesegyulladás (tubulointersticiális nefritisz).

A gyakoriság nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- a bőr felhólyagosodása (bullózus pemfigoid),

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Glyxambi-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a csomagolás sérült vagy azt megpróbálták felbontani.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Glyxambi?

Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta

- A készítmény hatóanyagai az empagliflozin és a linagliptin. 10 mg empagliflozin és 5 mg linagliptin filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: mannit (E421), hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kukoricakeményítő, kopovidon, kroszpovidon, talkum és magnézium-sztearát.
Filmbevonat: hipromellóz, mannit (E421), talkum, titán-dioxid (E171), makrogol 6000 és sárga vas-oxid (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmtabletta

- A készítmény hatóanyagai az empagliflozin és a linagliptin. 25 mg empagliflozin és 5 mg linagliptin filmtablettánként.
- Egyéb összetevők:
Tabletta mag: mannit (E421), hidegen duzzadó kukoricakeményítő, kukoricakeményítő, kopovidon, kroszpovidon, talkum és magnézium-sztearát.
Filmbevonat: hipromellóz, mannit (E421), talkum, titán-dioxid (E171), makrogol 6000 és vörös vas-oxid (E172).

Milyen a Glyxambi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Glyxambi 10 mg/5 mg filmtabletta (tabletta) halványsárga, ívelt háromszög alakú, lapos felületű, lekerekített élű filmtabletta. Egyik oldalán a „10/5” felirat, másik oldalán a Boehringer Ingelheim logó szerepel. A tabletták mindegyik oldala 8 mm hosszúságú.

A Glyxambi 25 mg/5 mg filmtabletta (tabletta) halványrózsaszín, ívelt háromszög alakú, lapos felületű, lekerekített élű filmtabletta. Egyik oldalán a „25/5” felirat, másik oldalán a Boehringer Ingelheim logó szerepel. A tabletták mindegyik oldala 8 mm hosszúságú.

A Glyxambi adagonként perforált PVC/PVDC/alumínium buborékcsoomagolásban kerül forgalomba.

Csomagolási egységei 7 × 1, 10 × 1, 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 60 × 1, 70 × 1, 90 × 1 illetve 100 × 1 filmtablettát tartalmaznak.

Nem feltétlenül mindegyik csomagolási egység kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalombahozatli engedély jogosultja

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

Gyártó

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatli engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}.

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.