

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Glyxambi 10 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Glyxambi 25 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Glyxambi 10 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg empagliflozino (*empagliflozinum*) ir 5 mg linagliptino (*linagliptinum*).

Glyxambi 25 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg empagliflozino (*empagliflozinum*) ir 5 mg linagliptino (*linagliptinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Glyxambi 10 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai geltonos, trikampio lanko formos, plokščios, nuožulniais kraštais, plėvele dengtos tabletės. Vienoje pusėje įspaustas *Boehringer Ingelheim* bendrovės simbolis, kitoje – „10/5“ (tabletės matmenys: kiekvienas kraštas 8 mm).

Glyxambi 25 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

Šviesiai rožinės, trikampio lanko formos, plokščios, nuožulniais kraštais, plėvele dengtos tabletės. Vienoje pusėje įspaustas *Boehringer Ingelheim* bendrovės simbolis, kitoje – „25/5“ (tabletės matmenys: kiekvienas kraštas 8 mm).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Fiksuotų empagliflozino ir linagliptino dozių derinys Glyxambi skirtas ne jaunesniems kaip 18 metų suaugusiesiems, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu:

- glikemijos kontrolei gerinti, jei metforminas ir (arba) sulfonilurėjos (SU) darinys bei vienas iš Glyxambi monokomponentų pakankamos glikemijos kontrolės neužtikrina;
- vietoj jau taikomo gydymo atskirai vartojamų empagliflozino ir linagliptino deriniu.

(Turimi duomenys apie tirtus derinius pateikti 4.2, 4.4, 4.5 ir 5.1 skyriuose.)

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama pradinė dozė yra viena Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino) plėvele dengta tabletė vieną kartą per parą.

Pacientams, kurie šią pradinę dozę toleruoja ir kuriems reikalinga papildoma glikemijos kontrolė, dozė galima padidinti iki vienos Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino) plėvele dengtos tabletės vieną kartą per parą.

Glyxambi derinant su metforminu, metformino dozė turi likti tokia pat.

Glyxambi derinant su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, gali būti svarstoma mažesnė sulfonilurėjos darinio ar insulino dozė, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.4, 4.5 ir 4.8 skyrius).

Pacientai, kuriems gydymas empagliflozinu (10 mg arba 25 mg paros dozė) ir linagliptinu (5 mg paros dozė) keičiamas gydymu Glyxambi, fiksuoto derinio pavidalu turi gauti tokią pat empagliflozino ir linagliptino paros dozę, kokia buvo atskirai vartojamose tabletėse.

Praleistos dozės

Jeigu dozė buvo praleista ir iki kitos dozės vartojimo laiko liko 12 ar daugiau valandų, praleistą dozę pacientas turi išgerti tuoj pat, kai tik prisimena. Kitą dozę reikia gerti įprastu laiku. Jeigu dozė buvo praleista ir iki kitos dozės vartojimo laiko liko mažiau nei 12 valandų, pamirštąją dozę pacientas turi praleisti, o kitą gerti įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Specialios populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Empagliflozino glikeminis veiksmingumas priklauso nuo inkstų funkcijos. Pacientams, kurių aGFG yra mažesnis nei 60 ml/min./1,73 m², ir kurie gydomi remiantis standartine sveikatos priežiūros tvarka, siekiant sumažinti širdies ir kraujagyslių ligų riziką, reikia papildomai skirti 10 mg empagliflozino dozę kartą per parą (žr. 1 lentelę). Kadangi empagliflozinas ne toks veiksmingas mažinant glikemiją pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, ir galbūt neveiksmingas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, esant poreikiui geriau kontroliuoti glikemiją reikia apsvarstyti papildomų antihiperглиkeminių preparatų skyrimo galimybę. Dozės koregavimo pagal aGFG arba kreatinino klirensą rekomendacijos pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės koregavimo rekomendacijos^a

aGFG [ml/min./1,73 m²] arba KrKl [ml/min.]	Empagliflozinas	Linagliptinas
≥60	Pradėti vartoti nuo 10 mg dozės. Pacientams, kurie toleruoja 10 mg dozę ir kuriems reikalinga papildoma glikemijos kontrolė, dozę galima padidinti iki 25 mg.	5 mg Linagliptino dozės koreguoti nereikia.
nuo 45 iki <60	Pradėti vartoti nuo 10 mg dozės. ^b Pacientams, kurie jau vartoja empaglifloziną, toliau vartoti 10 mg.	
nuo 30 iki <45	Pradėti vartoti nuo 10 mg dozės. ^b Pacientams, kurie jau vartoja empaglifloziną, toliau vartoti 10 mg. ^b	
<30	Empagliflozino vartoti nerekomenduojama.	

^a Žr. 4.4, 4.8, 5.1 ir 5.2 skyrius

^b Pacientai, sergantys 2 tipo cukriniu diabetu ir nustatyta širdies bei kraujagyslių liga

Glyxambi negalima vartoti pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), arba pacientams, kuriems taikoma dializė, nes nepakanka duomenų, kurie pagrįstų empagliflozino vartojimą tokiems pacientams (žr. 4.4, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Pacientų, patiriančių sunkų kepenų funkcijos sutrikimą, organizme empagliflozino ekspozicija yra didesnė ir tokių pacientų gydymo patirtis yra ribota (žr. 5.2 skyrių). Taigi šią populiaciją gydyti Glyxambi nerekomenduojama.

Senyvi žmonės

Priklausomai nuo amžiaus dozę keisti nėra būtina. Tačiau gydant senyvus pacientus reikia atsižvelgti į inkstų funkciją ir hipovolemijos riziką (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Remiantis labai ribota 75 metų ir vyresnių pacientų gydymo patirtimi, šią populiaciją pradėti gydyti Glyxambi nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Glyxambi saugumas ir veiksmingumas vaikams, jaunesniems kaip 18 metų, neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Glyxambi tabletės skirtos vartoti per burną ir jas galima gerti reguliariais intervalais valgio metu arba nevalgius bet kuriuo paros metu. Tablečių reikia nuryti visą užgeriant vandeniu.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms, bet kokiam kitam natrio ir gliukozės 2 vienkrypčio nešiklio (SGLT2) inhibitoriui, bet kokiam kitam dipeptidilpeptidazės 4 (DPP-4) inhibitoriui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Diabetinė ketoacidozė

Gauta pranešimų apie retus diabetinės ketoacidozės (DKA) atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus ir mirtinus, pacientams, gydytiems SGLT2 inhibitoriais, įskaitant empaglifloziną. Kai kuriais atvejais šis sutrikimas pasireiškė netipiškai, tik nedaug padidėjusiu gliukozės kiekiu kraujyje, mažesniu kaip 14 mmol/l (250 mg/dl). Nežinoma, ar vartojant didesnes empagliflozino dozes, DKA pasireiškimas yra labiau tikėtinas.

Nespecifinių simptomų, kaip pykinimas, vėmimas, anoreksija, pilvo skausmas, smarkus troškulys, kvėpavimo pasunkėjimas, sumišimas, neįprastas nuovargis ar mieguistumas, atveju būtina omenyje turėti DKA riziką. Jei šių simptomų atsiranda, pacientus reikia nedelsiant ištirti dėl ketoacidozės, nekreipiant dėmesio į gliukozės kiekį kraujyje.

Pacientams, kuriems įtariama ar nustatyta DKA, gydymą empagliflozinu reikia nedelsiant nutraukti.

Šio vaistinio preparato vartojimą reikia laikinai nutraukti hospitalizavus pacientą didelės apimties operacijai arba jam susirgus sunkia ūmine liga. Šiems pacientams rekomenduojama stebėti ketonų kiekį. Ketonų kiekį pageidaujama nustatyti šlapime. Empaglifloziną galima vėl vartoti tik tada, kai ketonų kiekis tampa normalus ir, kai paciento sveikatos būklė stabilizuosis.

Prieš pradėdant gydyti empagliflozinu, reikia atsižvelgti į paciento ligos istorijos veiksnius, kurie gali predisponuoti ketoacidozę.

Pacientai, kuriems DKA rizika gali būti didesnė, apima pacientus, kurių beta ląstelių funkcinės atsargos mažos (pvz., 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, kurių C peptido kiekis mažas, ar suaugusieji, sergantys latentiniu autoimuniniu cukriniu diabetu (LADA) ar sirgę pankreatitu), kurie serga ligomis, sąlygojančiomis maisto vartojimo apribojimą ar sunkią dehidrataciją, kuriems sumažinta insulino dozė, ir pacientus, kuriems yra padidėjęs insulino poreikis dėl ūmios ligos, operacijos ar piktnaudžiavimo alkoholiu. Šiuos pacientus SGLT2 inhibitoriais reikia gydyti atsargiai.

Pacientams, kuriems gydymo SGLT2 inhibitoriais metu pasireiškė DKA, gydymą SGLT2 inhibitoriais atnaujinti nerekomenduojama, nebent būtų nustatytas ir pašalintas kitas aiškus skatinantis veiksnys.

Pacientų, sergančių 1 tipo cukriniu diabetu, Glyxambi gydyti negalima. Klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, sergantys 1 tipo cukriniu diabetu, duomenys parodė padidėjusį DKA dažnį pacientams, kuriems gydymas insulinu buvo papildytas 10 mg ir 25 mg empagliflozinu, palyginti su placebo.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kurių aGFG yra mažesnis nei 60 ml/min./1,73 m² arba KrKl < 60 ml/min., empagliflozino / linagliptino paros dozė neturi viršyti 10 mg/5 mg (žr. 4.2 skyrių). Empagliflozino / linagliptino vartoti nerekomenduojama, jeigu aGFG yra mažesnis negu 30 ml/min./1,73 m² arba KrKl yra mažesnis negu 30 ml/min. Empagliflozino / linagliptino negalima vartoti pacientams, sergantiems GSIL, arba pacientams, kuriems taikoma dializė. Nepakanka duomenų, kurie pagrįstų empagliflozino vartojimą tokiems pacientams (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Rekomenduojama įvertinti inkstų funkciją taip:

- prieš pradėdant gydyti empagliflozinu / linagliptinu ir periodiškai gydymo metu, t. y., bent kartą per metus (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius);
- prieš pradėdant kartu gydyti bet koku vaistiniu preparatu, kuris gali nepalankiai veikti inkstų funkciją.

Kepenų pažeidimas

Empagliflozino klinikinių tyrimų metu buvo kepenų pažeidimo atvejų. Priežastinio ryšio tarp empagliflozino ir kepenų pažeidimo nenustatyta.

Padidėjęs hematokritas

Gydant empagliflozinu pastebėtas hematokrito padidėjimas (žr. 4.8 skyrių).

Lėtinė inkstų liga

Turima empagliflozino vartojimo patirties gydant cukrinį diabetą pacientams, sergantiems lėtine inkstų liga (aGFG ≥ 30 ml/min./1,73 m²) esant arba nesant albuminurijai. Pacientams, kuriems yra albuminurija, gydymas empagliflozinu gali būti naudingesnis.

Hipovolemijos rizika

Remiantis SGLT2 inhibitorių veikimo būdu, terapinę gliukozuriją lydinti osmosinė diurezė gali nedaug sumažinti kraujospūdį (žr. 5.1 skyrių). Todėl empagliflozinu atsargiai reikia gydyti pacientus, kuriems jo sukeltas kraujospūdžio kritimas gali kelti riziką, pvz., pacientus, sergančius širdies ir kraujagyslių ligomis, pacientus, kuriems taikomas antihipertenzinis gydymas (pvz., tiazidais ar kilpiniais diuretikais, taip pat žr. 4.5 skyrių), kuriems yra buvusi hipotenzija, arba kurie yra 75 metų arba vyresni.

Jeigu yra sutrikimas, galintis sąlygoti skysčių netekimą (pvz., virškinimo trakto liga), rekomenduojama atidžiai stebėti empagliflozino vartojančių pacientų skysčio tūrį (pvz., atlikti medicininės apžiūras, matuoti kraujospūdį, atlikti laboratorinius tyrimus, įskaitant hematokritą) ir elektrolitų pusiausvyrą. Reikia apsvarstyti laikiną gydymo Glyxambi nutraukimą, kol bus papildytas netekto skysčio kiekis.

Senyvi žmonės

75 metų ir vyresniems pacientams, gydomiems empagliflozinu, ypač 25 mg paros doze, nustatyta didesnė nepageidaujamų hipovolemijos reakcijų rizika (žr. 4.8 skyrių). Todėl reikia ypatingą dėmesį atkreipti į skysčių suvartojimą kartu skiriant vaistinių preparatų, kurie gali sukelti hipovolemiją (pvz., diuretikų, AKF inhibitorių). Vyresnių kaip 75 metų pacientų gydymo Glyxambi patirtis yra ribota, o 85 metų ir vyresnių pacientų gydymo patirties nėra. Šią populiaciją pradėti gydyti Glyxambi nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Šlapimo organų infekcinės ligos

Klinikinių Glyxambi tyrimų metu Glyxambi gydytiems pacientams ir pacientams, gydytiems empagliflozinu ar linagliptinu, šlapimo organų infekcinių ligų dažnis buvo panašus. Dažniai buvo panašūs į šlapimo organų infekcinių ligų dažnį, nustatytą klinikinių empagliflozino tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Jungtiniuose placebo kontroliuojamuose dvigubai koduotuose 18-24 savaičių trukmės tyrimuose bendras šlapimo takų infekcinių ligų, nustatytų kaip nepageidaujami reiškiniai, dažnis pacientams, gydytiems 25 mg empagliflozino doze ar placebo, buvo panašus, o pacientams, gydytiems 10 mg

empagliflozino doze, didesnis (žr. 4.8 skyrių). Vaistinių preparatą pateikus į rinką, gauta pranešimų apie komplikuotas šlapimo takų infekcines ligas (įskaitant pielonefritą ar urosepsį), pasireiškusias pacientams, gydytiems empagliflozinu. Klinikinių tyrimų metu Glyxambi gydytiems pacientams pielonefrito ar urosepsio atvejų nepasitaikė. Vis dėlto, pacientams, kuriems pasireiškė komplikuotos šlapimo organų infekcinės ligos, svarstytinas laikinas gydymo Glyxambi nutraukimas.

Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Furnjė gangrena)

Po vaistinio preparato pateikimo rinkai gauta pranešimų apie SGLT2 inhibitorius vartojančioms moterims ir vyrams nustatyto tarpvietės nekrozuojančio fascito (dar vadinamo Furnjė (angl. *Fournier*) gangrena) atvejus. Tai yra retas, bet rimtas grėsmė paciento gyvybei galintis kelti reiškinys, kuriam pasireiškus būtina skubiai imtis chirurginių intervencinių priemonių ir taikyti gydymą antibiotikais.

Pacientus reikėtų informuoti, kad, tuo pat metu pasireiškus skausmui, skausmingumui, eritemai arba patinimui lyties organų arba tarpvietės srityje, taip pat pradėjus karščiuoti arba sunegalavus, reikia kreiptis į gydytoją. Turėtumėte žinoti, kad nekrozuojantis fascitas gali išsivystyti po urogenitalinės infekcijos arba susiformavus abscesui tarpvietės srityje. Įtarus Furnjė gangreną, reikėtų nutraukti gydymą Glyxambi ir kuo skubiau pradėti gydymą (įskaitant gydymą antibiotikais ir negyvų audinių pašalinimą chirurginiu būdu).

Apatinių galūnių amputacijos

Ilgalaikių klinikinių tyrimų su kitais SGLT2 inhibitoriais metu stebėtas padidėjęs apatinių galūnių amputacijų (daugiausia kojų pirštų) skaičius. Nežinoma, ar tai yra vaistinių preparatų klasės poveikis. Kaip ir visiems cukriniu diabetu sergantiems pacientams, svarbu pacientams patarti, kaip profilaktiškai prižiūrėti pėdas.

Širdies nepakankamumas

I-II klasės pagal Niujorko širdies asociacijos (NYHA) klasifikaciją širdies nepakankamumo gydymo empagliflozinu patirtis yra ribota, klinikinių tyrimų metu NYHA III-IV klasės širdies nepakankamumas empagliflozinu negydytas. EMPA-REG OUTCOME tyrimo pradžioje 10,1% pacientų sirgo širdies nepakankamumu. Šių pacientų grupėje mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų sumažėjimas atitiko sumažėjimą bendroje tyrimo populiacijoje.

Laboratoriniai šlapimo tyrimai

Dėl empagliflozino veikimo mechanizmo pobūdžio Glyxambi vartojančių pacientų gliukozės kiekio šlapime tyrimo rezultatas bus teigiamas.

Poveikis 1,5-anhidrogliucitolio (1,5-AG) laboratoriniam tyrimui

Stebėti glikemijos kontrolę atliekant 1,5-AG laboratorinį tyrimą nerekomenduojama, nes 1,5-AG matavimai vertinant glikemijos kontrolę SGLT2 inhibitorius vartojantiems pacientams yra nepatikimi. Glikemijos kontrolę patartina stebėti kitais metodais.

Ūminis pankreatitas

Dipeptidilpeptidazės 4 (DPP-4) inhibitorių vartojimas yra susijęs su ūminio pankreatito pasireiškimo rizika. Linagliptiną vartojantiems pacientams stebėtas ūminis pankreatitas. Saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimo (CARMELINA), kurio stebėjimo periodo mediana siekė 2,2 metus, metu gauta pranešimų apie nepriklausomai pripažintą ūminį pankreatitą, pasireiškusį 0,3 % pacientų, vartojusių linagliptiną, ir 0,1 % pacientų, vartojusių placebo. Pacientai turi būti informuoti apie būdingus ūminio pankreatito simptomus.

Jei įtariama, kad yra pankreatitas, Glyxambi vartojimą reikia nutraukti. Jeigu ūminio pankreatito

diagnozė patvirtinama, gydymo Glyxambi atnaujinti negalima. Pankreatitu sirgusius pacientus reikia gydyti atsargiai.

Pūslinis pemfigoidas

Linagliptiną vartojusiems pacientams stebėtas pūslinis pemfigoidas. CARMELINA tyrimo metu buvo gauta pranešimų apie pūslinį pemfigoidą, pasireiškusių 0,2 % pacientų, vartojusių linagliptiną; iš placebo vartojusių pacientų tokių pranešimų negauta. Jei įtariamas pūslinis pemfigoidas, Glyxambi vartojimą reikia nutraukti.

Vartojimas su vaistiniais preparatais, kurie sukelia hipoglikemiją

Gydant vien empagliflozinu ar linagliptinu arba kiekvieno jų deriniu su kitais vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto, kurie nesukelia hipoglikemijos (pvz., metforminu, tiazolidindionais), hipoglikemijos dažnis buvo panašus į placebo sukeltą. Gydant kiekvieno jų deriniu su vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto, kurie sukelia hipoglikemiją (pvz., sulfonilurėjos dariniais ir (arba) insulinu), abu vaistiniai preparatai hipoglikemiją sukėlė dažniau (žr. 4.8 skyrių).

Nėra duomenų apie hipoglikemijos riziką Glyxambi vartojant kartu su insulinu ir (arba) sulfonilurėjos dariniu. Vis dėlto Glyxambi vartojant kartu su vaistiniais preparatais nuo cukrinio diabeto patariamas atsargumas. Galima apsvarstyti sulfonilurėjos darinio arba insulino dozės mažinimą (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Glyxambi ir kitų vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau tokie tyrimai buvo atlikti su atskiromis veikliosiomis jo medžiagomis. Remiantis farmakokinetikos tyrimų rezultatais, derinant su kitais dažnai išrašomais vaistiniais preparatais, išskyrus toliau paminėtus, Glyxambi dozės koreguoti nereikia.

Farmakodinaminė sąveika

Insulinas ir sulfonilurėjos dariniai

Insulinas ir sulfonilurėjos dariniai gali padidinti hipoglikemijos riziką. Todėl su Glyxambi derinamo insulino ar sulfonilurėjos darinio dozę gali prireikti mažinti, kad sumažėtų hipoglikemijos rizika (žr. 4.2, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Diuretikai

Empagliflozinas gali papildyti diurezinį tiazidų ir kilpinių diuretikų poveikį ir padidinti dehidratacijos bei hipotenzijos riziką (žr. 4.4 skyrių).

Farmakokinetinė sąveika

Kitų vaistinių preparatų poveikis empagliflozinui

Empagliflozinas daugiausia išskiriamas nepakitęs. Nedidelę empagliflozino dalį metabolizuoja uridino 5' difosfogliukuronoziltransferazės (UGT); tačiau kliniškai reikšmingas UGT inhibitorių poveikis empagliflozinui nėra tikėtinas (žr. 5.2 skyrių). UGT indukcijos (pvz., rifampicino arba fenitoino sukeltos indukcijos) poveikis empagliflozinui netirtas. Gydyti kartu su žinomais UGT fermentų induktoriais nerekomenduojama dėl galimos empagliflozino veiksmingumo sumažėjimo rizikos. Jeigu reikia skirti šių UGT fermentų induktorių kartu, patartina stebėti glikemijos kontrolę, kad būtų galima įvertinti reakciją į Glyxambi.

Empagliflozino vartojant kartu su probenecidu, UGT fermentų ir OAT3 inhibitoriumi, 26% padidėjo didžiausia empagliflozino koncentracija kraujo plazmoje (angl. C_{max}) ir 53% padidėjo plotas po koncentracijos kraujyje priklausomai nuo laiko kreivė (angl. AUC). Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

Sąveikos su gemfibroziliu, OAT3 ir OATP1B1/1B3 nešiklių inhibitoriumi *in vitro*, tyrimas parodė, kad kartu pavartoto empagliflozino C_{max} padidėjo 15%, o AUC – 59%. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

Dėl rifampicino sukkelto OATP1B1/1B3 nešiklių slopinimo kartu vartojamo empagliflozino C_{max} padidėjo 75%, o AUC – 35%. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

Sąveikos tyrimai rodo, kad kartu vartojamas metforminas, glimepiridas, pioglitazonas, sitagliptinas, linagliptinas, varfarinas, verapamilis, ramiprilis, simvastatinas, torazemidas ir hidrochlorotiazidas empagliflozino farmakokinetikai įtakos nedarė.

Empagliflozino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Empagliflozinas gali padidinti ličio išsiskyrimą per inkstus ir ličio koncentracija kraujyje gali sumažėti. Pradėjus vartoti empaglifloziną ir pakeitus dozę, reikia dažniau stebėti ličio koncentraciją serume. Nukreipkite pacientą pas ličio išrašantį gydytoją, kad būtų stebima ličio koncentracija serume.

Sąveikos tyrimai, atlikti su sveikais savanoriais, rodo, kad empagliflozinas neturėjo kliniškai reikšmingo poveikio metformino, glimepirido, pioglitazono, sitagliptino, linagliptino, simvastatino, varfarino, ramiprilio, digoksino, diuretikų ir geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai.

Kitų vaistinių preparatų poveikis linagliptinui

Kartu vartojamas rifampicinas linagliptino ekspoziciją sumažino 40%. Tai rodo, jog linagliptino veiksmingumas gali būti sumažėjęs, jeigu vartojamas kartu su stipriai veikiančiu P glikoproteino (P-gp) ar citochromo P450 (CYP) izofermento CYP3A4 induktoriumi, ypač jei vartojamas ilgai (žr. 5.2 skyrių). Vartojimas kartu su kitais stipriai veikiančiais P-gp ir CYP3A4 induktoriais, tokiais kaip karbamazepinas, fenobarbitalis ar fenitoinas, nebuvo tirtas.

Vieną 5 mg linagliptino dozę išgėrus kartu su stipriai P glikoproteiną ir CYP3A4 slopinančio ritonaviro daugkartinėmis per burną vartojamomis 200 mg dozėmis, linagliptino AUC ir C_{max} padidėjo atitinkamai maždaug du ir tris kartus. Neprišijungusio preparato koncentracija, kuri vartojant terapinę linagliptino dozę paprastai būna mažesnė nei 1%, kartu vartojant ritonaviro, padidėjo 4–5 kartus. Linagliptino koncentracijos kraujo plazmoje pusiausvyrinės apykaitos metu modeliavimas, kai kartu vartojama arba nevartojama ritonaviro, rodo, kad ekspozicijos padidėjimas nėra susijęs su kaupimosi padidėjimu. Šie linagliptino farmakokinetikos pokyčiai kliniškai reikšmingais nelaikomi. Taigi kliniškai reikšmingos linagliptino ir kitų P glikoproteino ar CYP3A4 inhibitorių sąveikos pasireikšti neturėtų.

Sąveikos tyrimai, atlikti su sveikais savanoriais, rodo, kad kartu vartojamas metforminas ir glibenklamidas linagliptino farmakokinetikai įtakos nedarė.

Linagliptino poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Linagliptinas silpnai konkurenciniu būdu ir silpnai arba vidutinio stiprumo nuo veikimo mechanizmo priklausomu būdu slopina CYP 3A4 izofermentą, tačiau kitų CYP izofermentų neslopina. CYP izofermentų linagliptinas neindukuoja. Linagliptinas yra P glikoproteino substratas ir šiek tiek slopina digoksino pernašą, vykstančią tarpininkaujant P glikoproteinui.

Kliniškai reikšmingo poveikio metformino, glibenklamido, simvastatino, pioglitazono, varfarino, digoksino, empagliflozino ar geriamųjų kontraceptikų farmakokinetikai linagliptinas nedarė. Tai rodo,

kad *in vivo* jo polinkis į sąveiką su CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp substratais bei organinių katijonų nešikliu (OKN) yra mažas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie empagliflozino ir linagliptino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad vėlyvučiu vaikingumo laikotarpiu empagliflozinas ir linagliptinas prasiskverbia per placentą, bet tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio ankstyvajam embriono vystymuisi nei empagliflozinas, nei linagliptinas nerodo (žr. 5.3 skyrių). Tyrimai su gyvūnais parodė empagliflozino nepageidaujamą poveikį atsivestų jauniklių vystymuisi (žr. 5.3 skyrių). Atsargumo sumetimais nėštumo laikotarpiu Glyxambi vartoti geriau vengti.

Žindymas

Duomenų apie empagliflozino ir linagliptino išsiskyrimą į motinos pieną nėra. Turimi ikiklinikinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad empagliflozinas ir linagliptinas išsiskiria į gyvūnų pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Glyxambi neturi būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Glyxambi ar jo atskirų veikliųjų medžiagų poveikio žmogaus vaisingumui tyrimų neatlikta. Atskirai vartojamų empagliflozino ir linagliptino ikiklinikiniai tyrimai tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Glyxambi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia patarti, kad vairuodami ir valdydami mechanizmus imtųsi atsargumo priemonių hipoglikemijai išvengti, ypač tuomet, kai Glyxambi vartoja kartu su kitais vaistinėmis preparatais nuo cukrinio diabeto, kurie gali sukelti hipoglikemiją (pvz., insulinu ir jo analogais bei sulfonilurėjos dariniais).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausia nepageidaujama reakcija buvo šlapimo organų infekcinė liga (7,5% vartojusių Glyxambi 10 mg empagliflozino / 5 mg linagliptino ir 8,5% vartojusių Glyxambi 25 mg empagliflozino / 5 mg linagliptino) (žr. „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“). Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo ketoacidozė (< 0,1%), pankreatitas (0,2%), padidėjusio jautrumo reakcijos (0,6%) ir hipoglikemija (2,4%) (žr. 4.4 skyrių).

Apskritai Glyxambi saugumo pobūdis atitiko atskirų veikliųjų medžiagų (empagliflozino ir linagliptino) saugumo pobūdį. Kitokių nepageidaujamų Glyxambi reakcijų nebuvo nustatyta.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, išvardytos toliau esančioje lentelėje (žr. 2 lentelę), yra pateiktos pagal organų sistemų klases ir paremtos monoterapijos empaglifloziniu ar linagliptinu saugumo pobūdžiu. Nepageidaujamo poveikio dažnio kategorijos apibūdinamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų (MedDRA), nustatytų placebo kontroliuojamais tyrimais ir tyrimais po vaistinio preparato registracijos, sąrašas lentelėje

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnos	Šlapimo organų infekcinė liga ^{1*} (įskaitant pielonefritą ir urosepsį) ⁴
	Dažnos	Makšties kandidamikozė, vulvovaginitas, balanitas ir kitokios lyties organų infekcinės ligos ^{1,*}
	Dažnos	Nazofaringitas ²
	Reti	Tarpvietės nekrozuojantis fascitas (Furnjė gangrena) [#]
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnos	Padidėjęs jautrumas ²
	Nedažnos	Angioneurozinė edema ^{3,4} , dilgėlinė ^{3,4}
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnos	Hipoglikemija (kai kartu buvo vartojamas sulfonilurėjos darinys arba insulinas)*
	Dažnos	Troškulys
	Retos	Diabetinė ketoacidozė ^{4,#}
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažnos	Hipovolemija ^{1,*} , ^b
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnos	Kosulys ²
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Vidurių užkietėjimas
	Nedažnos	Pankreatitas ²
	Retos	Burnos išopėjimas ³
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnos	Niežulys ¹
	Dažnos	Išbėrimas ^{3,4}
	Dažnis nežinomas	Pūslinis pemfigoidas ^{2,a}
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Dažnos	Padažnėjęs šlapinimasis ^{1,*}
	Nedažnos	Dizurija ¹
	Labai retos	Tubulointerstininis nefritas ⁴
Tyrimai	Dažnos	Amilazės kiekio padidėjimas kraujyje ²
	Dažnos	Lipazės kiekio padidėjimas ²
	Nedažnos	Hematokrito padidėjimas ^{1,5}
	Nedažnos	Lipidų kiekio kraujo serume padidėjimas ^{1,6}
	Nedažnos	Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas / glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas ^{1,*}

¹ Remiantis empagliflozino vartojimo patirtimi

² Remiantis linagliptino vartojimo patirtimi

³ Remiantis poregistracine linagliptino vartojimo patirtimi

⁴ Remiantis poregistracine empagliflozino vartojimo patirtimi

⁵ Vartojant 10 mg/5 mg ir 25 mg/5 mg Glyxambi, vidutinis hematokrito pokytis nuo pradinio lygio buvo atitinkamai 3,3% ir 4,2%, vartojant placebo 0,2%. Klinikinio empagliflozino tyrimo metu hematokrito reikšmės grįžo į pradines po 30 dienų stebėjimo laikotarpio po gydymo sustabdymo.

⁶ Vidutinis procentinis padidėjimas nuo pradinio lygio vartojant 10 mg/5 mg ir 25 mg/5 mg Glyxambi, palyginti su placebo, buvo atitinkamai: bendro cholesterolio 3,2% ir 4,6%, palyginti su 0,5%; DTL cholesterolio – 8,5% ir 6,2%, palyginti su 0,4%; MTL cholesterolio – 5,8% ir 11,0%, palyginti su 3,3%; trigliceridų – -0,5% ir 3,3%, palyginti su 6,4%.

^a CARMELINA tyrimo metu (žr. 5.1 skyrių) buvo gauta pranešimų apie pūslinį pemfigoidą, pasireiškusį 0,2 % pacientų, vartojusių linagliptiną; iš placebo vartojusių pacientų tokių pranešimų negauta.

^b Empagliflozino tyrimų su širdies nepakankamumu sergančiais pacientais (kurių pusė sirgo 2 tipo cukriniu diabetu) jungtiniai duomenys parodė didesnę hipovolemijos dažnį („labai dažnas“: 11,4 % vartojant empaglifloziną, palyginti su 9,7 % placebo grupėje).

[#] žr. 4.4 skyrių

* daugiau informacijos pateikta poskyryje toliau.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Hipoglikemija

Bendrų klinikinių Glyxambi tyrimų, atliktų su pacientais, kurie sirgo 2 tipo cukriniu diabetu ir kurių glikemijos kontrolė foninio gydymo metforminu metu buvo nepakankama, duomenimis hipoglikemijos atvejų dažnis buvo 2,4%. Patvirtintų hipoglikemijos atvejų dažnis buvo mažas (< 1,5%). Nebuvo pastebimo dažnio skirtumo tarp pacientų, gydytų skirtingo stiprumo Glyxambi dozėmis, palyginti su gydytais empagliflozinu ar linagliptinu.

Aktyviu vaistiniu preparatu ar placebo kontroliuojamų tyrimų metu vienas Glyxambi vartojantis pacientas patyrė patvirtintą (tyrėjo nustatytą) sunkesnę hipoglikemijos atvejį (apibrėžtą kaip pagalbos reikalaujantis atvejis) (bendras dažnis 0,1%).

Remiantis empagliflozino ir linagliptino vartojimo patirtimi, didesnė hipoglikemijos rizika tikėtina tada, kai gydoma kartu su insulinu ir (arba) sulfonilurėjos dariniu (žr. 4.4 skyrių ir toliau pateiktą informaciją).

Hipoglikemija vartojant empaglifloziną

Atitinkamuose tyrimuose hipoglikemijos dažnis priklausė nuo foninio gydymo ir buvo panašus į nustatytą gydant vien empagliflozinu ar placebo, papildžius juo gydymą metforminu ir papildžius juo gydymą pioglitazonu kartu su metforminu arba be jo. Empagliflozinu gydomoje grupėje, palyginti su placebo gydoma grupe, padidėjo pacientų, kuriems pasireiškė hipoglikemija, kiekis, kai empagliflozinu buvo papildytas gydymas metforminu kartu su sulfonilurėjos dariniu (10 mg empagliflozino: 16,1 %, 25 mg empagliflozino: 11,5 %, placebo: 8,4 %), kai juo buvo papildytas gydymas baziniu insulinu kartu su metforminu arba be jo ir kartu su sulfonilurėjos dariniu arba be jo (10 mg empagliflozino: 19,5 %, 25 mg empagliflozino: 28,4 %, placebo: 20,6 % pradinio 18 savaičių trukmės gydymo metu, kai insulino dozės negalima koreguoti; 10 mg ir 25 mg empagliflozino: 36,1%, placebo: 35,3 % 78 savaičių trukmės tyrimo metu) ir kai juo buvo papildytas gydymas kelis kartus per parą vartojamu insulinu su metforminu arba be jo (10 mg empagliflozino: 39,8 %, 25 mg empagliflozino: 41,3%, placebo: 37,2 % pradinio 18 savaičių trukmės gydymo metu, kai insulino dozės negalima koreguoti; 10 mg empagliflozino: 51,1 %, 25 mg empagliflozino: 57,7 %, placebo: 58 % 52 savaičių trukmės tyrimo metu).

Sunkesnė hipoglikemija vartojant empaglifloziną (atvejai, reikalaujantys pagalbos)

Sunkesnės hipoglikemijos dažnis buvo mažas (< 1 %) ir buvo panašus į nustatytą gydant vien empagliflozinu ar placebo, papildžius juo gydymą metforminu +/- sulfonilurėjos dariniu ir papildžius juo gydymą pioglitazonu kartu su metforminu arba be jo.

Empagliflozinu gydomoje grupėje, palyginti su placebo gydoma grupe, padidėjo pacientų, kuriems pasireiškė sunkesnė hipoglikemija, kiekis, kai empagliflozinu buvo papildytas gydymas baziniu insulinu kartu su metforminu arba be jo ir kartu su sulfonilurėjos dariniu arba be jo (10 mg empagliflozino: 0 %, 25 mg empagliflozino: 1,3 %, placebo: 0 % pradinio 18 savaičių trukmės gydymo metu, kai insulino dozės negalima koreguoti; 10 mg empagliflozino: 0 %, 25 mg empagliflozino: 1,3 %, placebo: 0 % 78 savaičių trukmės tyrimo metu) ir kai juo buvo papildytas gydymas kelis kartus per parą vartojamu insulinu su metforminu arba be jo (10 mg empagliflozino: 1,6 %, 25 mg empagliflozino: 0,5 %, placebo: 1,6 % pradinio 18 savaičių trukmės gydymo metu, kai insulino dozės negalima koreguoti, ir 52 savaičių trukmės tyrimo metu).

Hipoglikemija vartojant linagliptiną

Klinikinių linagliptino tyrimų metu dažniausias nepageidaujamas reiškinys buvo hipoglikemija, pasireiškusi 22,9 % pacientų, kurie buvo gydomi trijų vaistinių preparatų – linagliptino, metformino ir sulfonilurėjos darinio deriniu, ir 14,8 % pacientų, kurie buvo gydomi placebo.

Placebu kontroliuojamų tyrimų metu hipoglikemija (10,9 %; N = 471) pagal intensyvumą buvo lengva (80 %; N = 384), vidutinio sunkumo (16,6 %; N = 78) ar sunki (1,9 %; N = 9).

Šlapimo takų infekcinės ligos

Klinikinių Glyxambi tyrimų metu šlapimo takų infekcinių ligų dažnis pacientams, gydytiems Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %), ir pacientams, gydytiems empagliflozinu ir linagliptinu, pastebimai nesiskyrė. Infekcinių ligų dažnis buvo panašus į nustatytą klinikinių empagliflozino tyrimų metu (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Empagliflozino tyrimų metu bendras šlapimo takų infekcinių ligų dažnis pacientams, gydytiems 25 mg empagliflozino doze ar placebo, buvo panašus (7,0 % ir 7,2 %), gydytiems 10 mg empagliflozino doze didesnis (8,8 %). Panašiai, kaip gydant placebo, šlapimo organų infekcinė liga dažniau pasireiškė tiems empagliflozinu gydomiems pacientams, kurie anksčiau buvo sirgę lėtinėmis ar pasikartojančiomis šlapimo organų infekcinėmis ligomis. Lengvų, vidutinio sunkumo ir sunkių šlapimo organų infekcinių ligų sunkumas buvo panašus į nustatytą placebo vartojantiems pacientams. Šlapimo takų infekcinės ligos empagliflozinu, palyginti su placebo, gydytoms moterims pasireiškė dažniau, bet vyrams dažnis nesiskyrė.

Makšties kandidamiozė, vulvovaginitas, balanitas ir kitokia lyties organų infekcinė liga

Klinikinių Glyxambi tyrimų metu Glyxambi gydytiems pacientams lyties organų infekcinės ligos buvo nustatytos dažniau (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) negu gydytiems linagliptinu, bet rečiau negu gydytiems empagliflozinu. Apskritai gydant Glyxambi, lyties organų infekcinių ligų dažnis buvo panašus į nustatytą klinikinių empagliflozino tyrimų metu.

Empagliflozino tyrimų metu makšties kandidamiozė, vulvovaginitas, balanitas ir kitokios lyties organų infekcinės ligos pacientams, gydytiems 10 mg empagliflozinu doze (4,0 %) ar 25 mg empagliflozino doze (3,9 %), buvo nustatytos dažniau negu vartojusiems placebo (1,0 %). Šios infekcinės ligos empagliflozinu, palyginti su placebo, gydomoms moterims pasireiškė dažniau, bet vyrams dažnio skirtumas buvo mažesnis. Lytinių organų infekcinės ligos buvo lengvos ar vidutinio sunkumo, sunkių ligų atvejų nebuvo.

Padažnėjęs šlapinimasis

Klinikinių Glyxambi tyrimų metu Glyxambi gydytiems pacientams padažnėjusio šlapinimosi dažnis (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) buvo didesnis negu gydytiems linagliptinu ir panašus į nustatytą pacientams, gydytiems empagliflozinu. Apskritai padažnėjusio šlapinimosi dažnis vartojant Glyxambi buvo panašus į nustatytą klinikinių empagliflozino tyrimų metu.

Klinikinių empagliflozino tyrimų metu padažnėjęs šlapinimasis (įskaitant iš anksto apibrėžtus terminus: poliakiuriją, poliuriją ir nikturiją) buvo pastebėtas dažniau pacientams, gydytiems empagliflozinu (10 mg empagliflozino: 3,5 %, 25 mg empagliflozino: 3,3 %) negu vartojusiems placebo (1,4 %). Padažnėjęs šlapinimasis daugiausiai buvo nedidelio ar vidutinio stiprumo. Nustatytos nikturijos dažnis vartojusiems placebo ar empaglifloziną buvo panašus (< 1 %).

Hipovolemija

Klinikinių Glyxambi tyrimų metu hipovolemijos dažnis pacientams, gydytiems Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %), ir pacientams, gydytiems empagliflozinu ir linagliptinu, pastebimai nesiskyrė. Dažnis buvo panašus į nustatytą klinikinių empagliflozino tyrimų metu.

Klinikinių empagliflozino tyrimų metu bendras hipovolemijos dažnis (įskaitant iš anksto apibrėžtus terminus: kraujospūdžio sumažėjimą (nustatytą ambulatorijoje), sistolinio kraujospūdžio sumažėjimą,

dehidrataciją, hipotenziją, hipovolemiją, ortostatinę hipotenziją ir apalpimą) pacientams, gydytiems empagliflozinu (10 mg empagliflozino: 0,6 %, 25 mg empagliflozino: 0,4 %) ar placebo (0,3 %), buvo panašus. Hipovolemija dažniau pasireiškė 75 metų ir vyresniems pacientams, gydytiems empagliflozinu 10 mg (2,3 %) ar empagliflozinu 25 mg (4,3 %), negu vartojusiems placebo (2,1 %).

Kreatinino kiekio kraujyje padidėjimas / glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas

Klinikinių Glyxambi tyrimų metu pacientų, kurių kreatinino kiekis kraujyje padidėjo (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%), o glomerulų filtracijos greitis sumažėjo (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%), dalis buvo panaši į nustatytą empagliflozino klinikinių tyrimų metu.

Klinikinių empagliflozino tyrimų metu bendra pacientų, kuriems kreatinino kiekis kraujyje padidėjo, o glomerulų filtracijos greitis sumažėjo, dalis empaglifloziną ar placebo vartojusiems pacientams buvo panaši (kreatinino kiekio padidėjimas: vartojusiems empagliflozino 10 mg – 0,6%, vartojusiems empagliflozino 25 mg – 0,1%, vartojusiems placebo – 0,5%; glomerulų filtracijos greičio sumažėjimas: vartojusiems empagliflozino 10 mg – 0,1%, vartojusiems empagliflozino 25 mg – 0%, vartojusiems placebo – 0,3%).

Senyvi žmonės

Klinikinių tyrimų metu devyniolika 75 metų ir vyresnių pacientų buvo gydyti Glyxambi. Nė vienas pacientas nebuvo vyresnis kaip 85 metų. Glyxambi saugumo pobūdis senyviems žmonėms nesiskiria. Remiantis gydymo empagliflozinu patirtimi, senyviems žmonėms gali būti padidėjusi hipovolemijos rizika (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius)

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu sveikiems savanoriams vienkartinė mažesnė negu 800 mg empagliflozino dozė (lygiavertė dozei 32 kartus didesnei už didžiausią rekomenduojamą paros dozę) ir mažesnė negu 100 mg daugkartinė empagliflozino paros dozė (lygiavertė dozei 4 kartus didesnei už didžiausią rekomenduojamą paros dozę) pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, toksinio poveikio nesukėlė. Empagliflozinas padidino gliukozės išskyrimą į šlapimą, todėl padidėjo šlapimo kiekis. Nustatytas šlapimo kiekio padidėjimas nepriklausė nuo dozės. Didesnių negu 800 mg dozių pavartojimo žmonėms patirties nėra.

Kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų metu vienkartinę mažesnę negu 600 mg linagliptino dozę (lygiavertė dozei 120 kartų didesnei už rekomenduojamą dozę) sveiki asmenys paprastai toleruodavo gerai. Didesnių negu 600 mg dozių pavartojimo žmonėms patirties nėra.

Gydymas

Perdozavimo atveju reikia imtis įprastinių palaikomųjų gydymo priemonių, pvz., pašalinti iš virškinimo trakto neabsorbuotą vaistinio preparato dalį, pradėti klinikinę stebėseną, prireikus imtis klinikinių gydymo priemonių.

Empagliflozino šalinimas hemodialize netirtas. Nėra tikėtina, kad gydymui reikšmingą linagliptino

kiekį būtų galima pašalinti hemodialize ar peritonite dialize.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai nuo cukrinio diabeto, geriamųjų gliukozės kiekį kraujyje mažinančių vaistų deriniai, ATC kodas - A10BD19.

Veikimo mechanizmas

Glyxambi yra dviejų vaistinių preparatų nuo hiperglikemijos, kurių veikimo mechanizmas papildo vienas kitą ir pagerina glikemijos kontrolę 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems pacientams, t. y. natrio ir gliukozės vienakrypčio nešiklio (SGLT2) inhibitoriaus empagliflozino ir DPP-4 inhibitoriaus linagliptino, derinys.

Empagliflozinas

Empagliflozinas yra laikino, labai stipraus (IC_{50} iš 1,3 nmol) ir selektyvaus konkurencinio poveikio SGLT2 inhibitorius. Kitų gliukozės nešiklių, kurie svarbūs pernešant gliukozę į periferinius audinius, empagliflozinas neslopina, o SGLT2 nešiklį jis veikia 5 000 kartų selektyviau nei SGLT1, pagrindinį nešiklį, atsakingą už gliukozės absorbciją žarnose.

SGLT2 raiška ypač didelė inkstuose, o kituose audiniuose jo raiškos visiškai nėra arba ji labai maža. Jis, kaip vyraujantis nešiklis, yra atsakingas už gliukozės reabsorbciją iš glomerulų filtrato atgal į kraujotaką. Pacientų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu ir hiperglikemija, organizme didesni gliukozės kiekiai yra filtruojami ir reabsorbuojami.

Empagliflozinas, sumažindamas gliukozės reabsorbciją inkstuose, pagerina glikemijos kontrolę pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu. Gliukozės kiekis, kurį šiuo gliukurezinu mechanizmu pašalina inkstai, priklauso nuo gliukozės koncentracijos kraujyje ir nuo GFG. SGLT2 slopinimas pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir hiperglikemija, sąlygoja papildomą gliukozės išskyrimą su šlapimu. Be to, pradėjus gydyti empaglifloziniu padidėja natrio išskyrimas ir dėl to atsiranda osmozinė diurezė bei sumažėja intravaskulinis tūris.

Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, gliukozės išskyrimas su šlapimu padidėja tuoj pat po pirmos empagliflozino dozės pavartojimo ir tęsiasi 24 valandų dozavimo laikotarpiu. Padidėjęs gliukozės išskyrimas su šlapimu išliko 4 savaitių gydymo laikotarpio pabaigoje ir vidutiniškai sudarė 78 g per parą. Pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu, dėl padidėjusio gliukozės išskyrimo su šlapimu tuoj pat sumažėjo gliukozės kiekis kraujo plazmoje.

Empagliflozinas gliukozės kiekį kraujo plazmoje pagerina ir nevalgius, ir po valgio. Empagliflozino veikimo mechanizmas nepriklauso nuo beta ląstelių veikimo ir insulino metabolizmo, todėl hipoglikemijos rizika yra maža. Buvo stebimas reikšmingas pakaitinių beta ląstelių funkcijos žymenų, įskaitant homeostazės modelio įvertinimą (angl. HOMA β), pagerėjimas. Be to, gliukozės išsiskyrimas su šlapimu sukelia kalorijų netekimą, susijusį su riebalų netekimu ir kūno svorio mažėjimu. Empagliflozino sukeltą gliukozuriją lydi diurezė, kuri gali prisidėti prie pastovaus nedidelio kraujospūdžio sumažėjimo. Vartojant empaglifloziną stebimos gliukozurija, natriurezė ir osmozinė diurezė gali turėti įtakos gerinant pasekmes širdies ir kraujagyslių sistemai.

Linagliptinas

Linagliptinas yra DPP-4 – fermento, kuris dalyvauja inaktyvinant inkrecinius hormonus GLP-1 (į gliukagoną panašų peptidą 1) ir GIP (nuo gliukozės priklausomą insulinotropinį polipeptidą), – inhibitorius. Šiuos hormonus DPP-4 fermentas greitai suskaldo. Abu inkreciniai hormonai dalyvauja gliukozės homeostazės fiziologinėje reguliacijoje. Šiek tiek inkrecinių hormonų išskiriama per visą dieną, pavalgius jų kiekis tučtuojau padidėja. GLP-1 ir GIP didina insulino biosintezę kasos beta ląstelėse ir išskyrimą iš jų tiek esant normaliam, tiek padėjusiam gliukozės kiekiui kraujyje. Be to, GLP-1 mažina gliukagono išsiskyrimą iš kasos alfa ląstelių, todėl mažėja gliukozės gamyba kepenyse. Linagliptinas labai veiksmingai laikinai prisijungia prie DPP-4 ir tai lemia ilgalaikį aktyvių inkrecinių hormonų kiekio padidėjimą ir jų buvimo pailgėjimą. Linagliptinas, priklausomai nuo gliukozės kiekio, insulino sekreciją didina, o gliukagono išsiskyrimą mažina, dėl to pagerėja visa gliukozės homeostazė. Prie DPP-4 linagliptinas prisijungia selektyviai, jo selektyvumas yra > 10 000 kartų didesnis negu DPP-8 ar DPP-9 aktyvumas *in vitro*.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Norint įvertinti Glyxambi saugumą ir veiksmingumą, klinikinių tyrimų metu juo buvo gydyti iš viso 2 173 2 tipo cukriniu diabetu sergantys pacientai, kuriems buvo nepakankama glikemijos kontrolė; 1 005 pacientai buvo gydyti Glyxambi 10 mg empagliflozino/5 mg linagliptino arba 25 mg empagliflozino/5 mg linagliptino. Klinikinių tyrimų metu pacientai buvo gydyti iki 24 ar 52 savaičių.

Glyxambi kaip priedas prie metformino

Faktorialaus plano tyrimo metu pacientai, kuriems metforminas glikemiją kontroliavo nepakankamai, 24 savaites buvo gydomi Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, 10 mg empagliflozino doze, 25 mg empagliflozino doze ar 5 mg linagliptino doze. Gydytas Glyxambi lėmė statistiškai reikšmingą HbA_{1c} (žr. 3 lentelę) kiekio ir gliukozės koncentracijos kraujo plazmoje nevalgius (GPN) pagerėjimą, palyginti su gydymu 5 mg linagliptino doze bei gydymu 10 mg ar 25 mg empagliflozino doze. Be to, Glyxambi, palyginti su 5 mg linagliptino doze, statistiškai reikšmingai pagerino kūno svorį.

3 lentelė. Veiksmingumo parametrai, nustatyti klinikiniu tyrimu, lyginančiu Glyxambi su atskiromis veikliosiomis medžiagomis, vartojamomis pacientų, kuriuos gydant metforminu glikemijos kontrolė buvo nepakankama, gydymui papildyti

	Glyxambi 25 mg/5 m g	Glyxambi 10 mg/5 m g	25 mg empagliflo zino	10 mg empagliflo zino	5 mg linaglipti no
Pirmaeilė vertinamoji baigtis: HbA_{1c} kiekis (%) – 24 savaitę					
Analizuotų pacientų skaičius	134	135	140	137	128
Pradinis vidurkis (SP)	7,9 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Pokytis nuo pradinio lygmens 24 savaitę ¹ : - pakoreguotas vidurkis ² (SP)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Palyginti su empagliflozinu ¹ : - pakoreguotas vidurkis ² (SP) - 95,0% PI - p reikšmė	palyginti su 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	palyginti su 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Palyginti su linagliptinu 5 mg ¹ : - pakoreguotas vidurkis ² (SP) - 95,0% PI - p reikšmė	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Paskutinio tyrimo (prieš imantis priemonių glikemijai gydyti) perkelti duomenys (angl. Last observation carried forward, LOCF)

² Vidurkis, koreguotas pagal pradinę reikšmę ir stratifikaciją

Iš anksto nustatytame pacientų, kurių HbA_{1c} kiekis tyrimo pradžioje buvo 8,5 % arba didesnis, pogrupyje 24 savaitę 25 mg/5 mg Glyxambi doze gydytiems pacientams HbA_{1c} kiekis nuo pradinio sumažėjo -1,8 % (p < 0,0001, palyginti su gydytais 5 mg linagliptino doze, p < 0,001, palyginti su gydytais 25 mg empagliflozino doze), o gydytiems 10 mg/5 mg Glyxambi doze – -1,6 % (p < 0,01, palyginti su gydytais 5 mg linagliptino doze, nereikšmingai, palyginti su gydytais 10 mg empagliflozino doze).

Apskritai 24 savaitę stebėtas HbA_{1c} kiekio sumažėjimas išliko iki 52 savaitės.

Empagliflozinas pacientams, kuriems metforminas ir linagliptinas glikemiją kontroliavo nepakankamai

Pacientams, kuriems didžiausia toleruojama metformino dozė glikemiją kontroliavo nepakankamai, 16 savaičių buvo taikomas nekoduotas gydymas 5 mg linagliptino doze. Pacientams, kuriems po šių 16 savaičių glikemija buvo kontroliuojama nepakankamai, 24 savaites buvo taikomas dvigubai koduotas gydymas arba 10 mg empagliflozino doze, arba 25 mg empagliflozino doze, arba placebo. Po šio dvigubai koduoto gydymo laikotarpio 10 mg ar 25 mg empagliflozino doze gydytiems pacientams buvo nustatytas statistiškai reikšmingas HbA_{1c} kiekio, GPN ir kūno svorio pagerėjimas, palyginti su gydytais placebo. Visi pacientai tyrimo metu tęsė gydymą metforminu ir 5 mg linagliptino doze. Statistiškai reikšmingai didesniai pacientų, kurių HbA_{1c} kiekis tyrimo pradžioje buvo $\geq 7\%$ ir kurie buvo gydyti viena ar kita empagliflozino doze, skaičiui HbA_{1c} kiekis tapo tikslinis $< 7\%$, palyginti su vartojusiais placebo (žr. 4 lentelę). Po 24 savaičių gydymo empaglifloziniu sumažėjo sistolinis ir diastolinis kraujospūdis: vartojusiųjų 25 mg empagliflozino dozę sumažėjo -2,6/-1,1 mmHg (palyginti su placebo, SKS ir DKS nenurodyti), vartojusiųjų 10 mg empagliflozino dozę -1,3/-0,1 mmHg (palyginti su placebo SKS ir DKS nenurodyti).

Po 24 savaičių gelbstimasis gydymas buvo taikytas 4 (3,6 %) pacientams, vartojusiems 25 mg empagliflozino dozę, ir 2 (1,8 %) pacientams, vartojusiems 10 mg empagliflozino dozę, palyginti su 13 (12 %) pacientų, vartojusių placebo (visiems pacientams buvo taikomas foninis gydymas metforminu ir 5 mg linagliptino doze).

4 lentelė. Veiksmingumo parametrai, nustatyti klinikiniu tyrimu, lyginančiu empaglifloziną su placebo, vartojamais pacientų, kuriems gydymas metforminu ir 5 mg linagliptino doze glikemiją kontroliavo nepakankama, gydymui papildyti

	Metforminas + 5 mg linagliptino		
	10 mg empagliflozino ¹	25 mg empagliflozino ¹	Placebas ²
HbA_{1c} kiekis (%) – 24 savaitę³			
N	109	110	106
Pradinis (vidurkis)	7,97	7,97	7,96
Pokytis nuo pradinio (pakoreguotas vidurkis)	-0,65	-0,56	0,14
Palyginti su placebo (pakoreguotas vidurkis) (95% PI) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Kūno svoris – 24 savaitę³			
N	109	110	106
Pradinis (vidurkis) kg	88,4	84,4	82,3
Pokytis nuo pradinio (pakoreguotas vidurkis)	-3,1	-2,5	-0,3
Palyginti su placebo (pakoreguotas vidurkis) (95% PI) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Pacientai (%), kurių pradinis HbA_{1c} kiekis buvo ≥ 7% ir kuriems 24 savaitę HbA_{1c} kiekis tapo < 7%⁴			
N	100	107	100
Pacientai (%), kuriems A1C kiekis tapo < 7%	37,0	32,7	17,0
Palyginti su placebo (šansų santykis) (95% PI) ⁵	4,0 (1,9 8,7)	2,9 (1,4 6,1)	

¹ Pacientai, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirstyti į grupes vartoti 10 mg arba 25 mg empagliflozino dozes, vartojo Glyxambi 10 mg/5 mg arba 25 mg/5 mg foninio gydymo metforminu metu

² Pacientai, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į placebo grupę, vartojo placebo ar 5 mg linagliptino dozę foninio gydymo metforminu metu

³ Į mišrių rezultatų modelius pakartotiniams matavimams (angl. Mixed-effects models for repeated measurements, MMRM) FAS (OC) įtraukti pradinis HbA_{1c} kiekis, pradinis aGFG (MDRD), geografinė sritis, gydymas vizito metu ir gydymo ir vizitų skaičiaus sąveika. Į FPG taip pat įtraukta pradinė FPG. Į svorį taip pat įtrauktas pradinis svoris.

⁴ Statistinis reikšmingumas nevertintas; nėra nuosekliosios antraeilių vertinamųjų baigčių tyrimo procedūros dalis.

⁵ Į logistinės regresijos metodą atliekant FAS (NCF) įtraukta pradinis HbA_{1c} kiekis, pradinį aGFG (MDRD), geografinė sritis ir gydymas; pagrįsta pacientais, kurių pradinis HbA_{1c} kiekis buvo 7% ar didesnis

Iš anksto nustatytame pacientų, kurių HbA_{1c} kiekis tyrimo pradžioje buvo 8,5 % arba didesnis, pogrupyje 24 savaitę empagliflozino 25 mg / linagliptino 5 mg gydytiems pacientams HbA_{1c} kiekis nuo pradinio sumažėjo -1,3 % (p < 0,0001, palyginti su placebo ir 5 mg linagliptino doze), gydytiems empagliflozino 10 mg / linagliptino 5 mg-1,3 % (p < 0,0001, palyginti su placebo ir 5 mg linagliptino doze).

Linagliptinas 5 mg pacientams, kuriems metforminas ir 10 mg ar 25 mg empagliflozino dozė glikemiją kontroliavo nepakankamai

Pacientams, kuriems didžiausia toleruojama metformino dozė glikemiją kontroliavo nepakankamai, 16 savaičių buvo taikomas nekoduotas gydymas 10 mg arba 25 mg empagliflozino dozė. Pacientams, kuriems po šių 16 savaičių glikemija buvo kontroliuojama nepakankamai, 24 savaites buvo taikomas dvigubai koduotas gydymas arba 5 mg linagliptino dozė, arba placebo. Po šio dvigubai koduoto gydymo laikotarpio abiejų grupių pacientams (metforminas + empagliflozinas 10 mg ir metforminas + empagliflozinas 25 mg), gydytiems 5 mg linagliptino dozė, nustatytas statistiškai reikšmingas HbA_{1c} kiekio pagerėjimas, palyginti su placebo. Visi pacientai tyrimo metu tęsė gydymą metforminu ir empaglifloziniu. Statistiškai reikšmingai didesniai pacientų, kurių HbA_{1c} kiekis tyrimo pradžioje buvo $\geq 7\%$ ir kurie buvo gydyti linagliptinu, skaičiui HbA_{1c} kiekis tapo tikslinis $< 7\%$, palyginti su vartojusiais placebo (žr. 5 lentelę).

5 lentelė. Veiksmingumo parametrai, nustatyti klinikiniais tyrimais, lyginančiais Glyxambi 10 mg/5 mg su 10 mg empagliflozino bei Glyxambi 25 mg/5 mg su 25 mg empagliflozino, vartojamais pacientų, kuriems gydymas empaglifloziniu 10 mg/25 mg ir metforminu glikemiją kontroliavo nepakankamai, gydymui papildyti

	Metforminas + 10 mg empagliflozino		Metforminas + 25 mg empagliflozino	
	5 mg linagliptino	Placebas	5 mg linagliptino	Placebas
HbA_{1c} kiekis (%) – 24 savaitę¹				
N	122	125	109	108
Pradinis (vidurkis)	8,04	8,03	7,82	7,88
Pokytis nuo pradinio (pakoreguotas vidurkis)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,1
Palyginti su placebo (pakoreguotas vidurkis) (95% PI)	-0,32 (-0,52, -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p < 0,0001	
Pacientai (%), kurių pradinis HbA_{1c} kiekis buvo $\geq 7\%$ ir kuriems 24 savaitę HbA_{1c} kiekis tapo $< 7\%$²				
N	116	119	100	107
Pacientai (%), kuriems HbA _{1c} kiekis tapo $< 7\%$	25,9	10,9	36,0	15,0
Palyginti su placebo (šansų santykis) (95% PI) ³	3,965 (1,771 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p < 0,0001	

Pacientai, kurie atsitiktiniu būdu buvo paskirti į linagliptino 5 mg grupę, vartojo arba fiksuotų dozių derinį Glyxambi 10 mg/5 mg ir metforminą, arba fiksuotų dozių derinį Glyxambi 25 mg/5 mg ir metforminą. Pacientai, atsitiktiniu būdu paskirti į placebo grupę, vartojo placebo, 10 mg empagliflozino dozė ir metforminą arba placebo, 25 mg empagliflozino dozė ir metforminą

¹ Į mišrių rezultatų modelius pakartotiniams matavimams (MMRM) FAS (OC) įtraukti pradinis HbA_{1c} kiekis, pradinis aGFG (MDRD), geografinė sritis, gydymas vizito metu ir gydymo ir vizitų skaičiaus sąveika. Į FPG taip pat įtraukta pradinė FPG.

² Statistinis reikšmingumas nevertintas; nėra nuosekliosios antraeilių vertinamųjų baigčių tyrimo procedūros dalis

³ Į logistinės regresijos metodą atliekant FAS (NCF) įtraukta pradinis HbA_{1c} kiekis, pradinis aGFG (MDRD), geografinė sritis ir gydymas; pagrįsta pacientais, kurių pradinis HbA_{1c} kiekis buvo $\geq 7\%$ ar didesnis

Širdies ir kraujagyslių saugumas

Empagliflozino išeičių širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (EMPA-REG OUTCOME)

Dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo EMPA-REG OUTCOME tyrimo metu pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir nustatyta širdies ir kraujagyslių liga, kuriems taikytas standartinis gydymas buvo palygintos papildomam gydymui skiriamos suminės empagliflozino 10 mg ir 25 mg dozės su placebo. Iš viso buvo gydyti 7 020 pacientų (10 mg empagliflozino - 2 345, 25 mg empagliflozino - 2 342, placebo - 2 333) ir stebėjimo mediana buvo 3,1 metų. Amžiaus vidurkis buvo 63 metai, vidutinis HbA_{1c} buvo 8,1 %, 71,5 % buvo vyrai. Tyrimo pradžioje 74 % pacientų buvo gydomi metforminu, 48 % insulinu ir 43 % sulfonilurėsos dariniu. Maždaug pusės pacientų (52,2 %) aGFG buvo 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45-60 ml/min/1,73 m² ir 7,7 % - 30-45 ml/min/1,73 m². 12 savaitę pastebėtas HbA_{1c} koreguoto vidurkio pagerėjimas lyginant su pradinėmis vertėmis placebo grupėje 0,11 % (0,02) ir empagliflozino 10 mg ir 25 mg grupėse atitinkamai 0,65 % (0,02) ir 0,71 % (0,02). Po pirmųjų 12 savaičių glikemijos kontrolė optimizavosi, nepriklausomai nuo tiriamojo vaistinio preparato vartojimo. Todėl poveikis susilpnėjo 94 savaitę ir HbA_{1c} koreguoto vidurkio pagerėjimas placebo grupėje buvo 0,08 % (0,02) ir empagliflozino 10 mg ir 25 mg grupėse buvo atitinkamai 0,50 % (0,02) ir 0,55 % (0,02).

Empagliflozinas buvo veiksmingesnis negu placebo išvengiant mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirminės kombinuotos vertinamosios baigties. Gdomąjį poveikį lėmė reikšmingas mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių sumažėjimas reikšmingai nepakitęs nemirtino miokardo infarkto ir nemirtino insulto dažniui. Mirčių nuo širdies ir kraujagyslių reiškinių sumažėjimas vartojant 10 mg ir 25 mg empagliflozino buvo panašus ir buvo patvirtintas bendro išgyvenamumo pagerėjimu (žr. 6 lentelę). EMPA-REG OUTCOME tyrimo metu empagliflozino poveikis pagal mirčių dėl širdies ir kraujagyslių reiškinių, nemirtino miokardo infarkto ar nemirtino insulto pirminę kombinuotą vertinamąją baigtį iš esmės nepriklausė nuo glikemijos kontrolės ar inkstų funkcijos (aGFG) ir apskritai buvo panašus tarp visų aGFG kategorijų, kai žemiausia aGFG vertė buvo 30 ml/min./1,73 m².

6 lentelė. Gydomo veiksmingumas pagal pirminę kombinuotą vertinamąją baigtį, jos komponentus ir mirštamumą^a

	Placebas	Empagliflozinas ^b
N	2 333	4 687
Laikas iki pirmosios mirties nuo ŠK reiškinių, nemirtino MI ar nemirtino insulto N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95,02 %)*		0,86 (0,74, 0,99)
p reikšmė pranašumui		0,0382
Mirtis nuo ŠK reiškinių N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		0,62 (0,49, 0,77)
p reikšmė		< 0,0001
Nemirtinas MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		0,87 (0,70, 1,09)
p reikšmė		0,2189
Nemirtinas insultas N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		1,24 (0,92, 1,67)
p reikšmė		0,1638
Mirtingumas nuo visų priežasčių N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		0,68 (0,57, 0,82)
p reikšmė		< 0,0001
Mirtingumas ne nuo ŠK reiškinių N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Rizikos santykis lyginant su placebo (PI 95 %)		0,84 (0,60, 1,16)

ŠK = širdies ir kraujagyslių, MI = miokardo infarktas

^a Gydyta grupė, t. y. pacientai, kurie gavo bent vieną tiriamojo vaistinio preparato dozę

^b Suminės empagliflozino 10 mg ir 25 mg dozės

* Kadangi tyrimo duomenys buvo įtraukti į tarpinę analizę, buvo pritakytas dvipusis 95,02 % pasiklaulinasis intervalas, kuris atitinka mažesnę nei 0,0498 reikšmingumo p vertę.

Veiksmingumas apsaugant nuo mirčių dėl širdies ir kraujagyslių ligų nebuvo aiškiai nustatytas pacientams, vartojantiems empaglifloziną kartu su DPP-4 inhibitoriais, ar juodaodžiams pacientams, kadangi šių grupių atstovų EMPA-REG OUTCOME tyrime buvo nedaug.

Širdies nepakankamumas, dėl kurio reikėjo hospitalizacijos

EMPA-REG OUTCOME tyrimo metu empagliflozinas sumažino širdies nepakankamumo, dėl kurio reikėjo hospitalizacijos, riziką, palyginti su placebo (empagliflozino- 2,7%; placebo- 4,1%; RS 0,65; 95 % PI 0,50; 0,85).

Nefropatija

EMPA-REG OUTCOME tyrime vertinant laiką iki pirmojo nefropatijos įvykio, RS buvo 0,61 (95 % PI 0,53; 0,70) empagliflozino grupėje (12,7 %), palyginti su placebo (18,8 %).

Be to, pradinio vertinimo metu makroalbuminuriją turėjusiems pacientams, vartojusiems empaglifloziną, dažniau (RS 1,82, 95 % PI 1,40; 2,37) nustatyta ilgalaikė normoalbuminurija arba mikroalbuminurija (49,7 %), palyginti su vartojusiais placebo (28,8 %).

Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai bei inkstams tyrimas (CARMELINA)

Dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo CARMELINA tyrimo metu buvo vertinamas linagliptino, skiriamo papildomai su standartiniu gydymu, saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai ir inkstams, palyginti su placebo, pacientams, sergantiems 2 tipo diabetu ir turintiems padidintą su ŠKS susijusią riziką, kurią parodė nustatyta makrovaskulinė arba inkstų liga anamnezėje. Iš viso gydyti 6 979 pacientai (5 mg linagliptino – 3 494, placebo – 3 485), o jų stebėjimo mediana siekė 2,2 metų. Tyrimo populiaciją sudarė 1 211 (17,4 %) pacientų, kurių amžius buvo ≥ 75 metų, HbA_{1c} vidurkis buvo 8 % ir 63 % buvo vyrai. Maždaug 19 % populiacijos aGFG buvo 45-60 ml/min./1,73 m², 28 % – 30-45 ml/min./1,73 m², o 15 % – < 30 ml/min./1,73 m².

Linagliptinas nedidino sudėtinės vertinamosios baigties (mirtis dėl priežasčių, susijusių su ŠKS, nemirtinas miokardo infarktas arba nemirtinas insultas, MACE-3) rizikos [RS = 1,02; (95 % PI 0,89; 1,17); p = 0,0002 vertė, rodanti neprastesnį rezultatą] arba sudėtinės vertinamosios baigties dėl mirties, susijusios su inkstais, GSIL, ilgalaikio aGFG sumažėjimo 40 % arba daugiau [RS = 1,04; (95 % PI 0,89; 1,22)]. Analizuojant albuminurijos progresavimą (pokytį iš normoalbuminurijos į mikroalbuminuriją ar makroalbuminuriją arba iš mikroalbuminurijos į makroalbuminuriją), apskaičiuotas rizikos santykis siekė 0,86 (95 % PI 0,78; 0,95) linagliptiną lyginant su placebo. Be to, linagliptinas nepadidino hospitalizacijos dėl širdies nepakankamumo rizikos [RS = 0,90; (95 % PI 0,74; 1,08)]. Padidėjusios mirties, susijusios su ŠKS, rizikos arba padidėjusio mirštamumo dėl bet kurios priežasties nestebėta.

Šiuo tyrimu gauti saugumo duomenys atitiko anksčiau nustatytą linagliptino saugumo profilį.

Linagliptino saugumo širdies ir kraujagyslių sistemai tyrimas (CAROLINA)

Dvigubai koduoto lygiagrečių grupių CAROLINA tyrimo metu buvo vertinamas linagliptino, skiriamo papildomai su standartiniu gydymu, saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai, palyginti su glimepiridu, pacientams, sergantiems 2 tipo cukriniu diabetu ir turintiems padidintą su ŠKS susijusią riziką. Iš viso gydyti 6 033 pacientai (5 mg linagliptino – 3 023, nuo 1 mg iki 4 mg glimepirido – 3 010), o jų stebėjimo mediana siekė 6,25 metų. Amžiaus vidurkis siekė 64 metus, HbA_{1c} vidurkis – 7,15 % ir 60 % buvo vyrai. Maždaug 19 % populiacijos aGFG buvo < 60 ml/min./1,73 m².

Tyrimas buvo skirtas įrodyti ne prastesnį rezultatą, vertinant pagal pirminę sudėtinę vertinamąją baigtį (poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai), kurią sudarė pirmasis mirties dėl priežasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis, atvejis, arba nemirtinas miokardo infarktas (MI), arba nemirtinas insultas (3P-MACE). Palyginti su glimepiridu, linagliptinas, skiriamas papildomai su standartiniu gydymu 2 tipo cukriniu diabetu sergantiems suaugusiems pacientams, kurių padidėjusi su ŠKS susijusi rizika, nedidino sudėtinės vertinamosios baigties (mirtis dėl priežasčių, susijusių su ŠKL, nemirtinas miokardo infarktas arba nemirtinas insultas, MACE-3) rizikos [rizikos santykis (RS) = 0,98; (95 % PI 0,84; 1,14); p < 0,0001 vertė, rodanti neprastesnį rezultatą] (žr. 7 lentelę).

7 lentelė Pagrindiniai širdies ir kraujagyslių reiškiniai (MACE) ir mirštamumas pagal gydymo grupę CAROLINA tyrimo metu

	Linagliptinas 5 mg		Glimepiridas (1-4 mg)		Rizikos santykis (95 % PI)
	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	Tiriamųjų skaičius (%)	Įvykių dažnis per 1 000 SPM*	
Pacientų skaičius	3 023		3 010		
Pirminis ŠKS sudėtinis kriterijus (mirtis dėl prižasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis, nemirtinas MI, nemirtinas insultas)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Mirštamumas dėl bet kurios prižasties	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Mirtis dėl prižasčių, susijusių su širdies ir kraujagyslių ligomis	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizacija dėl širdies nepakankamumo (HŠN)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* SPM = sutartiniai pacientų metai

** Neprastesnio rezultato testas, skirtas parodyti, kad viršutinė 95 % PI rizikos santykio riba yra mažesnė kaip 1,3

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Glyxambi tyrimų su visais vaikų, sergančių 2 tipo cukriniu diabetu, populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Empagliflozino ir linagliptino, esančių Glyxambi sudėtyje, absorbcijos greitis ir mastas yra lygiaverčiai atskirai vartojamų empagliflozino ir linagliptino tablečių biologiniam prieinamumui. Sveikų asmenų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme atskirai vartojamų empagliflozino ir linagliptino farmakokinetika išsamiai iširta. Sveikų asmenų ir 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų organizme linagliptino farmakokinetika paprastai buvo panaši. Maisto poveikis Glyxambi buvo panašus į poveikį atskiroms jo veikliosioms medžiagoms. Glyxambi galima vartoti valgant arba nevalgus.

Empagliflozinas

Absorbcija

Suvartotas per burną, empagliflozinas absorbuojamas greitai, didžiausios koncentracijos kraujo plazmoje atsiradimo laiko mediana (t_{max}) buvo 1,5 val. po dozės pavartojimo. Po to koncentracijos kraujo plazmoje mažėjimas buvo dvifazis – greitas pasiskirstymo fazės metu ir santykinai lėtas galutinės fazės metu. Vartojant po 10 mg empagliflozino kartą per parą pusiausvyrinės apykaitos metu, vidutinis plotas po koncentracijos kraujyje priklausomai nuo laiko kreive (angl. AUC) ir didžiausia koncentracija kraujyje (angl. C_{max}) buvo atitinkamai 1 870 nmol.val. ir 259 nmol/l, vartojant 25 mg empagliflozino kartą per parą – 4 740 nmol.val. ir 687 nmol/l. Sistemine empagliflozino ekspozicija didėjo proporcingai dozei. Empagliflozino farmakokinetikos parametrai po vienos dozės pavartojimo ir pusiausvyrinės apykaitos metu buvo panašūs. Tai rodo, jog jo farmakokinetika laiko atžvilgiu yra tiesinė.

Pavartojus 25 mg empagliflozino po riebaus ir labai kaloringo valgio, ekspozicija šiek tiek sumažėjo: AUC sumažėjo apytiksliai 16%, C_{max} apytiksliai 37 %, palyginti su pavartojimu nevalgius. Manoma, kad pastebėtas maisto poveikis empagliflozino farmakokinetikai ypač mažai reikšmingas, todėl empaglifloziną galima vartoti valgant ar nevalgius.

Pasiskirstymas

Tariamasis pasiskirstymo tūris pusiausvyrinės apykaitos metu, apskaičiuotas remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo 73,8 l. Sveikiems savanoriams per burną pavartojusiems žymėto [^{14}C] empagliflozino tirpalo pavidalu, apytiksliai 37 % šios medžiagos pateko į eritrocitus ir 86% prisijungė prie plazmos baltymų.

Biotransformacija

Žmogaus kraujo plazmoje svarbesnių empagliflozino metabolitų neaptikta, gausiausi metabolitai buvo trys gliukuronido junginiai (2-, 3- ir 6-O gliukuronidai). Kiekvieno metabolito ekspozicija buvo mažesnė nei 10% visos su vaistiniu preparatu susijusios medžiagos ekspozicijos. Tyrimai *in vitro* rodo, kad žmonių organizme pagrindinis empagliflozino metabolizmo būdas yra gliukuronizavimas veikiant uridino 5'-difosfogliukuronoziltransferazėms UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ir UGT1A9.

Eliminacija

Tariamasis galutinės pusinės empagliflozino eliminacijos laikas, apskaičiuotas remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, buvo 12,4 val., per burną pavartoto preparato tariamasis klirensas buvo 10,6 l/val. Atskirų asmenų organizme per burną pavartoto empagliflozino klirensas svyravo 39,1%, likusieji svyravimai sudarė 35,8 %. Vartojant kartą per parą, pusiausvyrinės empagliflozino koncentracijos kraujo plazmoje nusistovėjo po penktos dozės. Pusiausvyrinės apykaitos metu buvo nustatytas pusinės eliminacijos laiką atitinkantis kaupimasis iki 22 %, atsižvelgiant į plazmos AUC.

Iš sveikų savanorių, išgėrusių žymėto [^{14}C] empagliflozino tirpalo, organizmo maždaug 96 % su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (41 %) arba su šlapimu (54 %). Didžioji dalis su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo išmatose ir apytiksliai pusė su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo šlapime buvo nepakitęs pirminio vaistinio preparato pavidalu.

Linagliptinas

Absorbcija

5 mg dozė per burną pavartojusių sveikų savanorių ar pacientų organizme linagliptino absorbcija buvo greita, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsirado po 1,5 val. (T_{max} mediana).

Vartojant po vieną 5 mg linagliptino dozę per parą, pusiausvyrinė koncentracija kraujo plazmoje nusistovi po trečiosios dozės pavartojimo. 5 mg dozę vartojant tuo metu, kai koncentracija pusiausvyrinė, linagliptino AUC būna maždaug 33 % didesnis negu po pirmosios dozės pavartojimo. Atskirų ir to paties paciento organizme linagliptino AUC variacijos koeficientas buvo mažas (atitinkamai 12,6 % ir 28,5 %). Dėl nuo koncentracijos priklausomo linagliptino prisijungimo prie DPP-4 linagliptino farmakokinetika, remiantis bendra ekspozicija, nėra tiesinė: bendro linagliptino AUC didėja mažiau negu dozei proporcingai, neprisijungusio linagliptino AUC griežtai proporcingai dozės dydžiui.

Absolūtus linagliptino biologinis prieinamumas yra maždaug 30 %. Labai riebus maistas kartu pavartoto linagliptino laiką iki tol, kol koncentracija kraujo plazmoje tampa didžiausia, pailgino 2 val. ir C_{max} sumažino 15 %, tačiau $AUC_{0-72 \text{ val.}}$ poveikio nedarė. Kliniškai reikšmingas poveikis C_{max} ir T_{max} nėra tikėtinas, todėl linagliptino galima gerti valgio metu arba nevalgus.

Kai koncentracija pusiausvyrinė, linagliptino $AUC_{\tau,ss}$ ir $C_{max,ss}$ buvo 153 nmol*val./l ir 12,9 nmol/l, vartojus 5 mg linagliptino kartą per parą 7 dienas.

Pasiskirstymas

Sveikų asmenų organizme į veną suleistos 5 mg linagliptino dozės vidutinis tariamasis pasiskirstymo tūris tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, dėl prisijungimo prie audinių yra maždaug 1 110 litrų. Tai rodo, kad linagliptinas plačiai pasiskirsto audiniuose. Linagliptino prisijungimas prie kraujo plazmos baltymų priklauso nuo jo koncentracijos kraujyje: jei koncentracija yra 1 nmol/l, prisijungia maždaug 99 %, jei ≥ 30 nmol/l – 75-89 %. Tai rodo, kad prisijungimas prie DPP-4 įsotinamas didėjant linagliptino koncentracijai kraujyje. Kai koncentracija didelė ir prisijungimas prie DPP-4 visiškai įsotintas, prie kitokių (ne DPP-4) kraujo plazmos baltymų linagliptino prisijungė 70-80 %, o neprisijungusių kraujo plazmoje buvo 30-20 %.

Biotransformacija

Išgėrus 10 mg [^{14}C] linagliptino dozę, maždaug 5 % radioaktyvumo iš organizmo išsiskyrė su šlapimu. Metabolizmas linagliptino eliminacijai nėra toks svarbus. Vieno svarbiausio metabolito santykinė 13,3 % ekspozicija buvo nustatyta tada, kai linagliptino apykaita buvo pusiausvyrinė, tačiau farmakologiškai šis metabolitas yra neveiklus, todėl neprideda prie linagliptino sukeliama DPP-4 slopinimo kraujo plazmoje.

Eliminacija

Linagliptino koncentracijos mažėjimas kraujo plazmoje yra trifazis, galutinės fazės metu pusinės eliminacijos laikas yra ilgas (galutinė linagliptino pusinė eliminacija trunka ilgiau negu 100 val.) ir daugiausiai priklauso nuo įsotinamojo, tvirto prisijungimo prie DPP-4, o vaistinio preparato kaupimuisi organizme įtakos nedaro. Linagliptino kaupimosi efektyvus laikas, nustatytas daugkartinių 5 mg dozių vartojimo metu, yra maždaug 12 val.

Iš sveikų savanorių, išgėrusių 10 mg [^{14}C] linagliptino dozę, organizmo maždaug 85 % pavartoto radioaktyvumo išsiskyrė su išmatomis (80 %) ir šlapimu (5 %) per 4 paras. Klirensas inkstuose tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, buvo 70 ml/min.

Sutrikusi inkstų funkcija

Empagliflozinas

Pacientų, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFG < 30 - < 90 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), ir pacientų, sergančių inkstų nepakankamumu ar galutinės stadijos inkstų liga (GSIL), organizme empagliflozino AUC padidėjo atitinkamai apie 18 %, 20 %, 66 % ir 48 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija buvo normali. Palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija normali, pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurie serga inkstų nepakankamumu (GSIL), kraujo plazmoje didžiausia empagliflozino koncentracija buvo panaši. Palyginti su tiriamaisiais, kurių inkstų funkcija normali, tiriamųjų, kuriems buvo vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, plazmoje didžiausia empagliflozino koncentracija buvo maždaug 20 % didesnė. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad per burną pavartoto empagliflozino tariamasis klirensas mažėjo mažėjant aGFG ir dėl to padidėjo vaistinio preparato ekspozicija (žr. 4.2 skyrių).

Linagliptinas

Daugkartinių 5 mg linagliptino dozių farmakokinetika pacientų, sergančių įvairaus sunkumo lėtiniu inkstų nepakankamumu, palyginti su kontrolinės grupės asmenų, kurių inkstų funkcija normali, organizme buvo tirta nekoduoto tyrimo metu. Tyrime dalyvavo pacientai, kurių inkstų nepakankamumo sunkumas buvo suklasifikuotas, atsižvelgiant į kreatinino klirensą, į lengvą (nuo 50 iki $< 80 \text{ ml/min.}$), vidutinio sunkumo (nuo 30 iki $< 50 \text{ ml/min.}$) ir sunkų ($< 30 \text{ ml/min.}$), bei hemodializuojami pacientai, kuriems buvo galutinės stadijos inkstų liga (GSIL). Be to, farmakokinetika pacientų, kuriems yra 2 tipo cukrinis diabetas ir sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas $< 30 \text{ ml/min.}$), organizme buvo lyginta su farmakokinetika 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija normali, organizme.

Pacientų, sergančių lengvu inkstų funkcijos sutrikimu, organizme linagliptino ekspozicija tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, buvo panaši į ekspoziciją sveikų asmenų organizme. Pacientų, sergančių vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimu, organizme ekspozicija buvo maždaug 1,7 karto didesnė negu kontrolinės grupės tiriamųjų. 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme ekspozicija buvo maždaug 1,4 karto didesnė negu 2 tipo cukriniu diabetu sergančių pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Pacientų, kuriems yra GSIL, organizme apskaičiuotas linagliptino AUC tuo metu, kai apykaita pusiausvyrinė, rodo, kad asmenų, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, organizme ekspozicija yra panaši. Be to, nėra tikėtina, kad linagliptino kiekį, kuris yra reikšmingas gydant, būtų galima pašalinti hemodialize ar peritonite dialize (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Empagliflozinas

Tiriamųjų, kuriems buvo lengvas, vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (pagal Child-Pugh klasifikaciją), organizme vidutinis empagliflozino AUC padidėjo atitinkamai apie 23 %, 47 % ir 75 %, $C_{max} - 4 \%$, 23 % ir 48 %, palyginti su tiriamaisiais, kurių kepenų funkcija buvo normali (žr. 4.2 skyrių).

Linagliptinas

Cukriniu diabetu nesergančių pacientų, kuriems yra lengvas, vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos nepakankamumas (pagal Child-Pugh klasifikaciją), organizme po daugkartinių 5 mg dozių vartojimo linagliptino AUC ir C_{max} vidurkiai buvo panašūs į nustatytus sveikų asmenų organizme.

Kūno masės indeksas

Priklausomai nuo kūno masės indekso Glyxambi dozę koreguoti nebūtina. Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, kūno masės indeksas kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino ar linagliptino farmakokinetikai neturi.

Lytis

Populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino ar linagliptino farmakokinetikai neturėjo.

Rasė

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize ir tam skirtų I fazės tyrimų duomenimis, nuo rasės priklausomų empagliflozino ar linagliptino farmakokinetikos skirtumų nėra.

Senyvi žmonės

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analizės duomenimis, amžius kliniškai reikšmingos įtakos empagliflozino ar linagliptino farmakokinetikai neturėjo. Senyvų (65–80 metų) asmenų kraujyje plazmoje linagliptino koncentracija buvo panaši į jaunesnių.

Vaikų populiacija

Empagliflozinas

1 fazės pediatrijo tyrimo metu buvo tiriama empagliflozino (5 mg, 10 mg ir 25 mg) farmakokinetika ir farmakodinamika 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių, kurių amžius buvo nuo ≥ 10 metų iki < 18 metų, organizmuose. Gauti farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenys atitiko suaugusiųjų organizme nustatytus duomenis.

Linagliptinas

2 fazės pediatrijo tyrimo metu buvo tiriama 1 mg ir 5 mg linagliptino farmakokinetika ir farmakodinamika 2 tipo cukriniu diabetu sergančių vaikų ir paauglių, kurių amžius buvo nuo ≥ 10 metų iki < 18 metų, organizmuose. Gauti farmakokinetikos ir farmakodinamikos duomenys atitiko suaugusiųjų organizmuose nustatytus duomenis. 5 mg linagliptino dozė buvo pranašesnė už 1 mg, vertinant pagal DDP-4 slopinimą (72%, palyginti su 32%, $p = 0,0050$) ir pagal kiekybiškai didesnę koreguoto vidutinio HbA_{1c} pokyčio nuo pradinės vertės sumažėjimą (-0,63%, palyginti su -0,48%, nereikšminga). Dėl riboto duomenų pobūdžio šiuos rezultatus reikia vertinti atsargiai.

Vaistinių preparatų sąveika

Glyxambi ir kitų vaistinių preparatų sąveikos tyrimų neatlikta, tačiau tokie tyrimai buvo atlikti su atskiromis veikliosiomis jo medžiagomis.

Empagliflozino vertinimas *in vitro*

Remiantis tyrimais *in vitro*, empagliflozinas neslopina, neinaktyvina ir nesužadina CYP450 izofermentų. Empagliflozinas neslopina UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ar UGT2B7, todėl manoma, kad sąveika, įtraukianti svarbiausius CYP450 ir UGT izofermentus, tarp empagliflozino ir kartu vartojamų šių fermentų substratų, nėra tikėtina.

Tyrimų *in vitro* duomenys rodo, kad žmonių organizme pagrindinis empagliflozino metabolizmo būdas yra gliukuronizavimas veikiant uridino 5'-difosfogliukuronoziltransferazėms UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ir UGT2B7.

Žmogaus organizme empagliflozinas yra absorbcijos ir inkorporacijos nešiklių OAT3, OATP1B1 bei OATP1B3, bet ne organinio anionų nešiklio 1 (OAT1) ar organinio kationų nešiklio 2 (OCT2) substratas. Empagliflozinas yra P glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. BCRP) substratas.

Terapinės empagliflozino dozės P-gp neslopina. Remiantis tyrimais *in vitro*, manoma, kad empagliflozino ir vaistinių preparatų, kurie yra P-gp substratai, sąveikos pasireikšti neturėtų. Kartu su empaglifloziniu vartojant P-gp substratą digoksiną, digoksino AUC padidėjo 6 %, C_{\max} – 14 %. Manoma, kad šie pokyčiai yra kliniškai nereikšmingi.

In vitro empagliflozinas, kai koncentracija kliniškai reikšminga, žmogaus organizme esančių absorbcijos ir inkorporacijos nešiklių, pvz., OAT3, OATP1B1 ir OATP1B3, neslopina, todėl manoma, kad sąveika su šių absorbcijos ir inkorporacijos nešiklių substratais nėra tikėtina.

Linagliptino vertinimas *in vitro*

Linagliptinas yra OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 ir OCTN2 substratas ir tai rodo galimą linagliptino inkorporaciją kepenyse, tarpininkaujant OATP8, inkorporaciją inkstuose, tarpininkaujant OCT2, bei sekreciją ir reabsorbciją inkstuose, tarpininkaujant OAT4, OCTN1 ir OCTN2, *in vivo*. Linagliptinas šiek tiek ar silpnai slopina OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 ir OATP2 aktyvumą.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Buvo atlikti empagliflozino ir linagliptino derinio bendro toksiškumo iki 13 savaičių trukmės tyrimai su žiurkėmis.

Kepenų ląstelių nekrozės židinių nustatyta derinio grupėse skiriant $\geq 15/30$ mg/kg linagliptino / empagliflozino (3,8 karto daugiau už klinikinę linagliptino ekspoziciją ir 7,8 karto daugiau už klinikinę empagliflozino ekspoziciją) bei grupėje, kuriai buvo skiriama vien tik empagliflozino, o kontrolinėje grupėje nebuvo nustatyta. Šių duomenų klinikinė reikšmė lieka neaiški.

Kai empagliflozino ir linagliptino derinio ekspozicija buvo tokia, kuri pakankamai viršijo ekspoziciją žmogui po terapinių dozių pavartojimo, teratogeninio poveikio ar toksinio poveikio vaikingoms patelėms derinys nesukėlė. Vartojant vien empaglifloziną, vien linagliptiną arba jų derinį, nepageidaujamo poveikio inkstų vystymuisi nepastebėta.

Empagliflozinas

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio reprodukcijai ir ankstyvajam embriono vystymuisi iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ilgalaikių toksiškumo tyrimų su graužikais ir šunimis metu toksinio poveikio požymiai pastebėti, kai ekspozicija 10 kartų ar daugiau viršijo klinikinės empagliflozino dozės ekspoziciją. Toksinis poveikis daugiausiai buvo susijęs su antriniu farmakologiniu poveikiu, susijusiu su gliukozės netekimu su šlapimu ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimu, įskaitant kūno svorio ir kūno riebalų kiekio sumažėjimą, padidėjusį maisto suvartojimą, viduriavimą, dehidrataciją, sumažėjusią gliukozės koncentraciją kraujo serume ir kitų kraujo serumo parametrų padidėjimą dėl padidėjusio baltymų metabolizmo ir gliukoneogenezės, šlapimo pokyčius (pvz., poliuriją ir gliukozuriją) ir mikroskopinius pokyčius, įskaitant inkstų ir kai kurių minkštųjų bei kraujagyslinių audinių mineralizaciją. Kai empagliflozino AUC ekspozicija maždaug 4 kartus viršijo klinikinės 25 mg dozės ekspoziciją, mikroskopiniai nenormaliai padidėjusio farmakologinio poveikio kai kurių rūšių gyvūnų inkstams požymiai buvo kanalėlių išsiplėtimas, kanalėlių ir geldelių mineralizacija.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimo metu didžiausia 700 mg/kg empagliflozinas paros dozė, kuri maždaug 72 kartus viršija maksimalią klinikinę empagliflozino AUC ekspoziciją, žiurkių patelėms navikų dažnio nepadidino. Žiurkių patinams nuo didžiausios dozės, bet ne nuo 300 mg/kg

kūno svorio paros dozės, kuri maždaug 26 kartus viršija maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją, atsirado su gydymu susijusių gerybinių mezenterinių limfmazgių kraujagyslių proliferacinių pokyčių (hemangiomų). Žiurkių patinams nuo 300 mg/kg kūno svorio ir didesnių paros dozių, tačiau ne nuo 100 mg/kg kūno svorio paros dozės, kuri maždaug 18 kartų viršija maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją, padidėjo sėklidžių intersticinių ląstelių navikų dažnis. Abu šie navikai yra dažni žiurkėms. Kad jie būtų reikšmingi žmogui, nėra tikėtina.

Mažesnės kaip 1 000 mg/kg kūno svorio empagliflozino paros dozės, kurios maždaug 62 kartus viršija maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją, pelių patelėms navikų dažnio nepadidino. Pelių patinams nuo 1 000 mg/kg kūno svorio empagliflozino paros dozės, bet ne nuo 300 g/kg kūno svorio paros dozės, kuri maždaug 11 kartų viršija maksimalią klinikinę empagliflozino ekspoziciją, atsirado inkstų navikų. Šių navikų atsiradimo būdas priklauso nuo pelių patinų natūralaus polinkio į inkstų patologiją ir nuo metabolizmo pobūdžio, kuris žmonėms nebūdingas. Manoma, kad duomenys apie pelių patinų inkstų navikus žmonėms yra nereikšmingi.

Kai ekspozicija buvo tokia, kuri pakankamai viršija ekspoziciją žmogui po terapinių dozių pavartojimo, nepageidaujamo poveikio vaisingumui ar ankstyvajam embriono vystymuisi empagliflozinas nesukėlė. Organogenezės laikotarpiu vartojamas empagliflozinas teratogeninio poveikio nedarė. Tik tokios empagliflozino dozės, kurios motininėms patelėms buvo toksinės, žiurkių vaisiui sukėlė galūnių kaulų iškrypimą, triušų patelėms dažnino embriono ir (arba) vaisiaus praradimą.

Prenatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu, kai empagliflozino ekspozicija patelėms maždaug 4 kartus viršijo maksimalią klinikinę ekspoziciją, pastebėtas sumažėjęs jauniklių svorio prieaugis. Esant sisteminei empagliflozino ekspozicijai, prilygstančiai maksimaliai klinicinei ekspozicijai, tokio poveikio nenustatyta. Šių duomenų svarba žmogui neaiški.

Toksinio poveikio žiurkių jaunikliams tyrimo metu empagliflozino jiems buvo duodama nuo 21 dienos iki 90 dienos po atsivedimo. Tik nuo 100 mg/kg paros dozės, kuri maždaug 11 kartų viršija didžiausią 25 mg klinikinę dozę, žiurkių jaunikliams atsirado nekenksmingas labai menkas ar nedidelis inkstų kanalėlių ir geldelių išsiplėtimas. Šie pokyčiai išnyko po 13 savaičių, kurių metu vaistinio preparato nebuvo duodama.

Linagliptinas

Įprastų farmakologinio saugumo, genotoksiškumo, toksinio poveikio vaisingumui ir ankstyvajam embriono vystymuisi ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Ilgalaikių toksiškumo tyrimų su graužikais ir Cynomolgus beždžionėmis metu toksinio poveikio požymiai pastebėti, kai ekspozicija 300 kartų viršijo klinikinės linagliptino dozės ekspoziciją.

Pelėms ir žiurkėms svarbiausi toksinio poveikio organai taikiniai yra kepenys, inkstai ir virškinimo traktas. Nepageidaujama reakcija žiurkių reprodukcijos organams, skydliaukei bei limfoidiniams organams pasireiškė tada, kai ekspozicija buvo 1 500 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją. Šunims nuo vidutinių dozių nustatyta stiprių pseudoalerginių reakcijų, sukėlusių širdies ir kraujagyslių pokyčių, kurie buvo laikomi specifiniais šunims. Cynomolgus beždžionėms, kurių organizme ekspozicija buvo daugiau negu 450 kartų didesnė už klinikinę, nustatytas toksinis poveikis kepenims, inkstams, skrandžiui, reprodukcijos organams, užkrūčio liaukai, blužniai ir limfmazgiams. Kai ekspozicija buvo daugiau negu 100 kartų didesnė už klinikinę ekspoziciją, svarbiausias poveikis beždžionėms buvo skrandžio dirginimas.

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimai su žiurkėmis ir pelėmis per burną vartojamo preparato kancerogeniškumo žiurkėmis ar pelių patinams neparodė. Reikšmingai didesnis piktybinės limfomos dažnis nustatytas tik pelių patelėms, kurioms buvo duodama didžiausia tirta dozė (> 200 kartų viršijanti ekspoziciją žmogaus organizme), žmogui reikšmingu nelaikomas. Remiantis šiais tyrimais, nerimauti dėl kancerogeninio poveikio žmogui nereikia.

Kai ekspozicija buvo 900 kartų didesnė už klinikinę, nepageidaujamo poveikio vaisingumui ar ankstyvajam embriono vystymuisi linagliptinas nedarė. Organogenezės laikotarpiu vartojamas linagliptinas teratogeninio poveikio nesukėlė. Tik tokios linagliptino dozės, kurios motininėms patelėms buvo toksiškos, žiurkių vaisiui nežymiai vėlino skeleto kaulėjimą, triušių patelėms dažnino embriono ir (arba) vaisiaus praradimą.

Prenatalinio ir postnatalinio linagliptino toksiškumo tyrimų su žiurkėmis metu, kai linagliptino ekspozicija patelėms maždaug 1 500 kartų viršijo maksimalią klinikinę ekspoziciją, pastebėtas sumažėjęs jauniklių svorio prieaugis. Esant sisteminei linagliptino ekspozicijai, 49 kartus didesnei už didžiausią klinikinę ekspoziciją, tokio poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Glyxambi 10 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos
Kukurūzų krakmolos
Kopovidonas (nominali K vertė 28)
Krospovidonas (B tipo)
Talkas
Magnio stearatas

Tablečių plėvelė

Hipromeliozė 2910
Manitolis (E421)
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 6000
Geltonasis geležies oksidas (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

Tabletės šerdis

Manitolis (E421)
Pregelifikuotas kukurūzų krakmolos
Kukurūzų krakmolos
Kopovidonas (nominali K vertė 28)
Krospovidonas (B tipo)
Talkas
Magnio stearatas

Tablečių plėvelė

Hipromeliozė 2910
Manitolis (E421)
Talkas
Titano dioksidas (E171)
Makrogolis 6000
Raudonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

PVC/PVDC/aliuminio perforuotos dalomosios lizdinės plokštelės.
Pakuočių dydžiai: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

Glyxambi 10 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1146/001 (7 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1146/002 (10 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/003 (14 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/004 (28 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1146/005 (30 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/006 (60 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/007 (70 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/008 (90 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/009 (100 x 1 plėvele dengtų tablečių)

Glyxambi 25 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

EU/1/16/1146/010 (7 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1146/011 (10 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/012 (14 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/013 (28 x 1 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/16/1146/014 (30 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/015 (60 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/016 (70 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/017 (90 x 1 plėvele dengtų tablečių)
EU/1/16/1146/018 (100 x 1 plėvele dengtų tablečių)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. lapkričio 11 d.
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. liepos 16 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Glyxambi 10 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
empagliflozinum / linagliptinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 10 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 x 1 plėvele dengtos tabletės
10 x 1 plėvele dengtų tablečių
14 x 1 plėvele dengtų tablečių
28 x 1 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
70 x 1 plėvele dengtų tablečių
90 x 1 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/16/1146/001 7 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1146/002 10 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/003 14 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/004 28 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1146/005 30 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/006 60 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/007 70 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/008 90 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/009 100 x 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (perforuota)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletės
empagliflozinum / linagliptinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Glyxambi 25 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
empagliflozinum / linagliptinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 25 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

7 x 1 plėvele dengtos tabletės
10 x 1 plėvele dengtų tablečių
14 x 1 plėvele dengtų tablečių
28 x 1 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių
60 x 1 plėvele dengtų tablečių
70 x 1 plėvele dengtų tablečių
90 x 1 plėvele dengtų tablečių
100 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/16/1146/010 7 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1146/011 10 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/012 14 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/013 28 x 1 plėvele dengtos tabletės
EU/1/16/1146/014 30 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/015 60 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/016 70 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/017 90 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/16/1146/018 100 x 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliumi identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ (perforuota)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletės
empagliflozinum / linagliptinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Glyxambi 10 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
Glyxambi 25 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės
empagliflozinas, linagliptinas (*empagliflozinum / linagliptinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Glyxambi ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Glyxambi
3. Kaip vartoti Glyxambi
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Glyxambi
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Glyxambi ir kam jis vartojamas

Kas yra Glyxambi

Glyxambi sudėtyje yra dvi veikliosios medžiagos, vadinamos empagliflozinu ir linagliptinu. Jos abi priklauso grupei vaistų, vadinamų geriamaisiais vaistais nuo cukrinio diabeto. Šie vaistai vartojami per burną 2 tipo cukriniam diabetui gydyti.

Kas yra 2 tipo cukrinis diabetas?

2 tipo cukrinis diabetas yra liga, kuri atsiranda dėl Jūsų genų ir dėl Jūsų gyvenimo būdo. Jei sergate 2 tipo cukriniu diabetu, Jūsų kasa gali gaminti nepakankamai insulino gliukozės kiekiui kraujyje kontroliuoti ir Jūsų organizmas nesugeba veiksmingai naudoti savo insulino. Tai lemia didelį cukraus kiekį Jūsų kraujyje, kuris gali sąlygoti širdies ir inkstų ligas, aklumą ir silpną kraujotaką galūnėse.

Kaip Glyxambi veikia

Empagliflozinas priklauso grupei vaistų, vadinamų natrio ir gliukozės vienakrypčio nešiklio (SGLT2) inhibitoriais. Jis inkstuose blokuoja baltymą SGLT2. Tai sukelia kraujyje esančio cukraus (gliukozės) pašalinimą su šlapimu.

Linagliptinas veikia kitaip – jis skatina kasą gaminti daugiau insulino, kuris mažina gliukozės kiekį kraujyje. Tai vyksta blokuojant baltymą, vadinamą DPP-4.

Taip Glyxambi mažina cukraus kiekį kraujyje.

Kam Glyxambi vartojamas

- Glyxambi kartu su metforminu ir (arba) sulfonilurėjos dariniais (SU) vartojamas 18 metų ir vyresnių suaugusių pacientų 2 tipo cukriniam diabetui gydyti, kai diabeto nepavyksta kontroliuoti gydantis metforminu ir (arba) sulfonilurėjos dariniais kartu su empagliflozinu, arba gydantis metforminu ir (arba) sulfonilurėjos dariniais kartu su linagliptinu.
- Glyxambi taip pat gali būti vartojamas vietoj kartu vartojamų atskirų empagliflozino ir linagliptino tablečių. Kad neperdozuotumėte, jei pradėjote vartoti šį vaistą, atskirų empagliflozino ir linagliptino tablečių nebevertokite.

Svarbu, kad toliau laikytumėtės gydytojo, vaistininko arba slaugytojo rekomendacijų dėl dietos ir fizinio krūvio.

2. Kas žinotina prieš vartojant Glyxambi

Glyxambi vartoti negalima

- jeigu yra alergija empagliflozinui, linagliptinui, bet kokiam kitam SGLT2 inhibitoriui (pvz., dapagliflozinui, kanagliflozinui), bet kuriam kitam DPP-4 inhibitoriui (pvz., sitagliptinui, vildagliptinui) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti šį vaistą ir gydymo juo metu:

- jeigu sergate 1 tipo cukriniu diabetu (jūsų organizmas negamina insulino). Glyxambi negalima vartoti 1 tipo cukriniam diabetui gydyti;
- jeigu patiriate greitą kūno svorio kritimą, pykinimą ar vėmimą, pilvo skausmą, pernelyg didelį troškulį, dažną ir gilų kvėpavimą, sumišimą, neįprastą mieguistumą ar nuovargį, salstelėjusį kvapą išskvepiant, saldų ar metalo skonį burnoje arba šlapimo ar prakaito kvapo pokytį. Nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar artimiausią ligoninę, nes šie simptomai gali būti diabetinės ketoacidozės – galimos retos, bet rimtos, kartais grėsmę gyvybei keliančios cukrinio diabeto komplikacijos dėl Jūsų šlapime ar kraujyje padidėjusio ketoninių kūnų kiekio, nustatomo laboratoriniais tyrimais, – požymis. Diabetinės ketoacidozės pasireiškimo rizika gali padidėti dėl ilgo nevalgymo, per gausaus alkoholio vartojimo, skysčių netekimo ar staigaus insulino dozės sumažinimo, ar dėl didesnio insulino poreikio po didesnės operacijos ar sunkios ligos;
- jeigu vartojate kitokių vaistų nuo cukrinio diabeto, vadinamų sulfonilurėjos dariniais (pvz., glimepirido, glipizido) ir (arba) vartojate insulino. Jūsų gydytojas gali nurodyti sumažinti šių vaistų dozę pradėjus kartu vartoti Glyxambi, kad cukraus kiekis Jūsų kraujyje pernelyg daug nesumažėtų (hipoglikemija);
- jeigu sirgote ar sergate kasos liga;
- jei yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas. Gydytojas gali apriboti paros dozę arba paprašyti Jus vartoti kitą vaistą (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip vartoti Glyxambi“);
- jei yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas. Jūsų gydytojas gali paprašyti Jus vartoti kitą vaistą;
- jei Jums gali kilti kūno skysčių netekimo rizika, pvz.:
 - jei jus pykina, viduriuojate, karščiuojate arba negalite gerti ar valgyti;
 - jei vartojate vaistų, kurie didina šlapimo išsiskyrimą (diuretikų) arba mažina kraujospūdį;
 - jei esate vyresni nei 75 metų.

Galimi požymiai išvardyti 4 skyriaus poskyryje „Kūno skysčių netekimas (dehidracija)“. Jūsų gydytojas gali paprašyti nutraukti Glyxambi vartojimą, kol šie simptomai išnyks, kad būtų išvengta per didelio kūno skysčių netekimo. Paklauskite, kaip išvengti dehidracijos;

- jei esate 75 metų ar vyresni, pradėti vartoti šio vaisto negalima;
- jeigu padidėjo raudonųjų kraujo kūnelių proporcinė dalis (hematokritas); tai matoma atliekant laboratorinius kraujo tyrimus (dar žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“).

Jei gydymo Glyxambi metu Jūs patiriate bet kurią iš toliau išvardintų būklių, kreipkitės į gydytoją:

- Jeigu Jums pasireiškia ūminio kasos uždegimo (pankreatito) simptomai, pvz., nuolatinis, stiprus skrandžio (pilvo) skausmas. Galimi požymiai išvardyti 4 skyriuje „Galimas šalutinis poveikis“. Jūsų gydytojui gali prireikti pakeisti Jūsų gydymą.
- Jeigu sergate sunkia infekcine inkstų ar šlapimo takų liga, susijusia su karščiavimu. Gydytojas gali paprašyti nutraukti Glyxambi vartojimą, kol pasveiksite.
- Jeigu Jums atsirado pūslės ant odos, tai gali būti ligos, vadinamos pūsliu pemfigoidu, požymis. Jūsų gydytojas gali paprašyti Jūsų nustoti vartoti Glyxambi.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jeigu Jums tuo pat metu pasireikštų skausmas lyties organų srityje arba srityje tarp lyties organų ir išangės arba tos vietos taptų skausmingos, jos paraustytų arba patintų, taip pat pradėtumėte karščiuoti arba pasijustumėte blogai. Šie simptomai gali būti retos, bet rimtos ar net grėsmę gyvybei keliančios infekcijos, vadinamos tarpvietės nekrozuojančiu fascitu arba Furnjė gangrena, kuri sunaikina poodinį audinį, požymis. Furnjė gangreną būtina nedelsiant gydyti.

Pėdų priežiūra

Kaip ir visiems cukriniu diabetu sergantiems pacientams labai svarbu, kad reguliariai tikrintumėte pėdas ir laikytumėtės Jūsų sveikatos priežiūros specialisto nurodymų, kaip jas prižiūrėti.

Inkstų funkcija

Prieš pradėdami gydyti Glyxambi ir reguliariai gydymo metu gydytojas tikrins Jūsų inkstų funkciją.

Gliukozė šlapime

Dėl šio vaisto veikimo būdo jo vartojimo metu bus teigiamas cukraus kiekio šlapime tyrimo rezultatas.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto nerekomenduojama vartoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams, kadangi vartojimas šiems pacientams nebuvo tirtas.

Kiti vaistai ir Glyxambi

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Labai svarbu, kad savo gydytojui pasakytumėte, jeigu vartojate šių vaistų:

- kiti vaistai nuo cukrinio diabeto, pvz., insulinas ar sulfonilurėjos darinys. Gydytojas galbūt norės sumažinti šių kitų vaistų dozę, kad Jums per daug nesumažėtų cukraus kiekis kraujyje;
- vaistai, vartojami vandeniui iš organizmo šalinti (diuretikai). Tokiu atveju gydytojas gali paprašyti nutraukti Glyxambi vartojimą;
- vaistai, kurie gali paveikti empagliflozino ar linagliptino skaidymą organizme, pvz., rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti) ar tam tikri vaistai traukuliams gydyti (pvz., karbamazepinas, fenobarbitalis ar fenitoinas). Gali susilpnėti Glyxambi poveikis;
- litis, nes Glyxambi gali sumažinti ličio koncentraciją kraujyje.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nežinoma, ar Glyxambi sukelia kenksmingą poveikį vaisiui. Atsargumo sumetimais nėštumo laikotarpiu šį vaistą vartoti geriau vengti.

Nežinoma, ar Glyxambi veikliosios medžiagos išsiskiria į motinos pieną. Jeigu žindote kūdikį, nevartokite šio vaisto.

Nežinoma, ar Glyxambi veikia žmonių vaisingumą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Glyxambi gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Šio vaisto vartojant kartu su sulfonilurėjos dariniu arba insuliniu, gali per daug sumažėti cukraus kiekis kraujyje (atsirasti hipoglikemija) ir dėl to pasireikšti tokie simptomai, kaip drebulys, prakaitavimas, regėjimo pokyčiai, o tai gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Nevairuokite ir nevaldykite jokių staklių ar mechanizmų, jei vartojant Glyxambi pasireiškia bet kuris iš šių simptomų.

3. Kaip vartoti Glyxambi

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kiek vartoti

Įprasta pradinė dozė yra viena Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino) plėvele dengta tabletė kartą per parą.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar Jums reikia padidinti dozę iki vienos Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino) plėvele dengtos tabletės kartą per parą. Jei jau vartojate 25 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino atskiromis tabletėmis ir pereinate prie Glyxambi, galite iškart pradėti vartoti 25 mg/5 mg Glyxambi dozę.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Jei turite inkstų funkcijos sutrikimų, pasikalbėkite su gydytoju. Jūsų gydytojas gali apriboti dozę arba nuspręsti skirti kitą vaistinį preparatą.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Jei turite sunkių kepenų funkcijos sutrikimų, pasikalbėkite su gydytoju. Šiuo atveju Glyxambi nerekomenduojama vartoti ir Jūsų gydytojas gali nuspręsti skirti kitą vaistinį preparatą.

Senyvi žmonės

75 metų ar vyresnių pacientų gydymo patirties yra labai mažai. Glyxambi negalima pradėti gydyti vyresnius kaip 75 metų amžiaus pacientus.

Kaip vartoti

- Nurykite visą tabletę užgerdami vandeniu.
- Glyxambi galite gerti valgio metu arba nevalgę.
- Tabletę galite gerti bet kuriuo dienos metu. Tačiau stenkitės ją išgerti kasdien tokiu pačiu laiku. Tai padės Jums prisiminti ją išgerti.

Jūsų gydytojas gali išrašyti Glyxambi kartu su kitu vaistu nuo cukrinio diabeto. Nepamirškite visus vaistus vartoti kaip nurodė gydytojas, kad gydymo rezultatai Jūsų sveikatai būtų geriausi.

Atitinkama dieta ir mankšta padeda organizmui geriau panaudoti kraujyje esantį cukrų. Vartojant Glyxambi svarbu toliau laikytis gydytojo rekomenduotos dietos ir mankštos programos.

Ką daryti pavartojus per didelę Glyxambi dozę?

Pavartoję per didelę šio vaisto dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į ligoninę. Su savimi pasiimkite vaisto pakuotę.

Pamiršus pavartoti Glyxambi

Ką daryti, pamiršus išgerti tabletę, priklauso nuo to, kiek liko laiko iki kitos Jūsų dozės.

- Jei iki kitos Jūsų dozės liko 12 valandų ar daugiau, išgerkite Glyxambi tuoj pat, kai tik prisiminėte. Kitą dozę gerkite įprastu laiku.
- Jei iki kitos Jūsų dozės liko mažiau kaip 12 valandų, praleistos dozės negerkite. Kitą dozę gerkite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Glyxambi

Nepasitarę su savo gydytoju, šio vaisto vartojimo nenutraukite. Glyxambi vartojimą nutraukus, gali padidėti cukraus kiekis Jūsų kraujyje.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami susisiekite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausią ligoninę, jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau išvardytų šalutinių poveikių.

Diabetinė ketoacidozė, pasitaiko retai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 žmonių)

Tai yra diabetinės ketoacidozės požymiai (taip pat žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“):

- padidėjęs ketoninių kūnų kiekis Jūsų šlapime ar kraujyje,
- greitas kūno svorio kritimas,
- pykinimas ar vėmimas,
- pilvo skausmas,
- pernelyg didelis troškulys,
- dažnas ir gilus kvėpavimas,
- sumišimas,
- neįprastas mieguistumas ar nuovargis,
- salstelėjęs kvapas iškvepiant, saldus ar metalo skonis burnoje ar pasikeitęs šlapimo ar prakaito kvapas.

Tai gali pasireikšti nepaisant koks gliukozės kiekis kraujyje. Jūsų gydytojas gali nuspręsti laikinai ar visam laikui nutraukti Jūsų gydymą šiuo vaistu.

Nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją, jei Jums pasireiškė bet kuris toliau nurodytų šalutinių poveikių:

Alerginės reakcijos, pasitaiko nedažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

Šis vaistas gali sukelti alergines reakcijas, kurios gali būti sunkios, įskaitant dilgėlinę (urtikariją), ir veido, lūpų, liežuvio ir ryklės patinimą, galintį pasunkinti kvėpavimą ar rijimą (angioedema).

Kasos uždegimas (pankreatitas), pasitaiko nedažnai

Šis vaistas gali sukelti pankreatitą, kuris paprastai pasireiškia nuolatiniu stipriu pilvo (skrandžio) skausmu, kuris gali plisti į nugarą, dažnai lydymu pykinimo ar vėmimo. Jūsų gydytojas turės pakeisti Jūsų gydymą.

Mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija), pasitaiko dažnai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių)

Jeigu vartojate Glyxambi kartu su kitu vaistu, kuris gali sumažinti cukraus kiekį kraujyje, pvz., su sulfonilurėjos dariniu arba insulinu, Jums gresia rizika per daug sumažėti cukraus kiekiui kraujyje (hipoglikemija). Per mažo cukraus kiekio kraujyje požymiai gali būti:

- drebulys, prakaitavimas, didelis nerimas ar sumišimas, dažnas širdies plakimas,
- pernelyg didelis alkis, galvos skausmas.

Gydytojas pasakys Jums, kaip gydyti mažą cukraus kiekį kraujyje ir ką daryti, jeigu atsirado aukščiau minėtų požymių. Jeigu Jums pasireiškė mažo cukraus kiekio kraujyje simptomai, suvalgykite gliukozės tablečių, saldų užkandį ar išgerkite vaisių sulčių. Jei yra galimybė, išmatuokite cukraus kiekį kraujyje ir pailsėkite.

Šlapimo takų infekcinės ligos, pasitaiko dažnai

Šlapimo takų infekcinės ligos požymiai yra:

- deginimo pojūtis šlapinantis,
- drumstas šlapimas,
- dubens skausmas arba silpnas juosmens srities skausmas (esant inkstų infekcijai).

Varymą šlapintis ar dažnesnį šlapinimąsi gali sąlygoti šio vaisto veikimo būdas, tačiau kadangi šie simptomai gali būti ir šlapimo organų infekcinės ligos požymis, todėl pastebėję, kad jie sunkėja, Jūs

taip pat turite kreiptis į savo gydytoją.

Kūno skysčių netekimas (dehidracija), pasitaiko nedažnai
Skysčio netekimo požymiai nėra specifiniai, tačiau gali būti:

- neįprastas troškulys,
- apsvaigimas arba svaigulys atsistojant,
- apalpinimas arba sąmonės netekimas.

Kitas šalutinis poveikis vartojant Glyxambi:

Dažnas

- mieliagyrybių sukelta lyties organų infekcinė liga, pvz., pienligė,
- nosies arba ryklės uždegimas (nazofaringitas),
- kosulys,
- didesnis negu paprastai išskiriamo šlapimo kiekis ar padažnėjęs šlapinimasis,
- niežulys,
- odos išbėrimas,
- fermento amilazės kiekio padidėjimas kraujyje,
- kasos fermento lipazės kiekio padidėjimas,
- troškulys,
- vidurių užkietėjimas.

Nedažnas

- įtampa ar skausmas šlapinantis,
- laboratoriniai kraujo tyrimai gali rodyti pakitusį riebalų kiekį kraujyje, padidėjusį raudonųjų kraujo ląstelių kiekį (padidėjusį hematokritą) ir su inkstų funkcija susijusius pakitimus (sumažėjusį filtracijos greitį ir padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje).

Retas

- burnos išopėjimas,
- tarpvietės nekrozuojantis fascitas arba Furnjė gangrena, rimta genitalijų arba srities tarp lyties organų ir išangės minkštųjų audinių infekcija.

Labai retas

- inkstų uždegimas (tubulointerstinis nefritas).

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- odos pūslėjimas (pūslinis pemfigoidas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Glyxambi

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartono dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista arba yra bandymo ją atidaryti požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Glyxambi sudėtis

Glyxambi 10 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

- Veikliosios medžiagos yra empagliflozinas ir linagliptinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 10 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės šerdis: manitolis (E421), pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, kukurūzų krakmolos, kopovidonas, krospovidonas, talkas ir magnio stearatas.
Tabletės plėvelė: hipromeliozė, manitolis (421), talkas, titano dioksidas (E171), makrogolis 6 000 ir geltonasis geležies oksidas (E172).

Glyxambi 25 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės

- Veikliosios medžiagos yra empagliflozinas ir linagliptinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg empagliflozino ir 5 mg linagliptino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės šerdis: manitolis, pregelifikuotas kukurūzų krakmolos, kukurūzų krakmolos, kopovidonas, krospovidonas, talkas ir magnio stearatas.
Tabletės plėvelė: hipromeliozė, manitolis (E421), talkas, titano dioksidas (E171), makrogolis 6 000 ir raudonasis geležies oksidas (E172).

Glyxambi išvaizda ir kiekis pakuotėje

Glyxambi 10 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos, trikampio lanko formos, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas „10/5“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* simbolis. Kiekvienas tabletės kraštas yra 8 mm ilgio.

Glyxambi 25 mg/5 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai rausvos, trikampio lanko formos, plokščios, nuožulniais kraštais tabletės. Vienoje jų pusėje yra įspaustas užrašas „25/5“, kitoje – *Boehringer Ingelheim* simbolis. Kiekvienas tabletės kraštas yra 8 mm ilgio.

Glyxambi tiekiamas PVC/PVDC/aliuminio perforuotomis dalomosiomis lizdinėmis plokštelėmis.

Pakuočių dydžiai: 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 arba 100 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Portugal

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim 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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.