

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glyxambi 10 mg/5 mg filmomhulde tabletten
Glyxambi 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Glyxambi 10 mg/5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg empagliflozine en 5 mg linagliptine.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg empagliflozine en 5 mg linagliptine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Glyxambi 10 mg/5 mg filmomhulde tabletten

Lichtgele, driehoekige, platte, afgeschuinde, filmomhulde tabletten. Een zijde is ingegraveerd met het symbool van Boehringer Ingelheim, de andere zijde is ingegraveerd met "10/5" (tabletafmetingen: 8 mm elke zijde).

Glyxambi 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten

Lichtroze, driehoekige, platte, afgeschuinde, filmomhulde tabletten. Een zijde is ingegraveerd met het symbool van Boehringer Ingelheim, de andere zijde is ingegraveerd met "25/5" (tabletafmetingen: 8 mm elke zijde).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Glyxambi, de vaste-dosiscombinatie van empagliflozine en linagliptine, is geïndiceerd voor volwassenen van 18 jaar en ouder met diabetes mellitus type 2:

- ter verbetering van de glucoseregulatie wanneer metformine en/of een sulfonyleureumderivaat (SU) en een van de monocomponenten van Glyxambi onvoldoende glucoseregulatie bieden;
- wanneer de patiënt reeds behandeld wordt met de losse combinatie van empagliflozine en linagliptine.

(Zie rubriek 4.2, 4.4, 4.5 en 5.1 voor de beschikbare gegevens over onderzochte combinaties)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is 1 filmomhulde tablet Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozine plus 5 mg linagliptine) eenmaal daags.

Bij patiënten die deze aanvangsdosis verdragen en die meer bloedglucoseregulatie nodig hebben, kan de dosis verhoogd worden naar 1 filmomhulde tablet Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozine plus 5 mg linagliptine) eenmaal daags.

Als Glyxambi wordt gebruikt in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of met insuline, kan worden overwogen om de dosering van het sulfonyleureumderivaat of de insuline te verlagen om de kans op hypoglykemie te verminderen (zie rubriek 4.4, 4.5 en 4.8).

Patiënten die overschakelen van empagliflozine (10 mg of 25 mg dagelijkse dosis) en linagliptine (5 mg dagelijkse dosis) naar Glyxambi dienen dezelfde dagelijkse dosis empagliflozine en linagliptine in de vaste-dosiscombinatie als in aparte tabletten te krijgen. De metforminedosis dient te worden voortgezet.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Vanwege het werkingsmechanisme zal een verminderde nierfunctie leiden tot een verminderde glykemische werkzaamheid van empagliflozine (zie rubriek 4.4 en 5.1)

- Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² of een creatinineklaring (CrCl) ≥ 60 ml/min.
- Behandeling met Glyxambi dient niet te worden gestart bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² of een CrCl < 60 ml/min.
- Bij patiënten die Glyxambi verdragen en bij wie de eGFR voortdurend onder 60 ml/min/1,73 m² of de CrCl onder 60 ml/min is, dient de dosis Glyxambi te worden aangepast tot of te worden aangehouden op 10 mg empagliflozine plus 5 mg linagliptine eenmaal daags.
- De behandeling moet worden gestopt als de eGFR voortdurend onder 45 ml/min/1,73 m² of de CrCl voortdurend onder 45 ml/min is (zie rubriek 4.4, 4.8, 5.1 en 5.2).
- Glyxambi dient niet te worden gebruikt bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) of bij dialysepatiënten, aangezien niet wordt verwacht dat empagliflozine bij deze patiënten effectief is (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie.

De blootstelling aan empagliflozine is verhoogd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en de therapeutische ervaring bij dergelijke patiënten is beperkt (zie rubriek 5.2). Daarom wordt Glyxambi niet aanbevolen voor gebruik in deze populatie.

Ouderen

Aanpassing van de dosering op basis van leeftijd is niet nodig. Er dient echter rekening gehouden te worden met de nierfunctie en het risico op volumedepletie bij oudere patiënten (zie rubriek 4.4 en 4.8). Op basis van zeer beperkte ervaring bij patiënten van 75 jaar en ouder wordt het starten van een behandeling met Glyxambi niet aanbevolen in deze populatie (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Glyxambi bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Glyxambi tabletten zijn voor oraal gebruik en kunnen op elk moment van de dag met of zonder maaltijd, met regelmatige tussenpozen worden ingenomen. De tabletten dienen in hun geheel met water worden ingeslikt. Als een dosis wordt overgeslagen, en het duurt 12 uur of langer tot de volgende dosis, dan dient de dosis te worden ingenomen zodra de patiënt eraan denkt. De volgende dosis moet op de gebruikelijke tijd worden ingenomen. Als een dosis wordt overgeslagen, en het duurt minder dan 12 uur tot de volgende dosis, dan dient de dosis te worden overgeslagen en de volgende dosis op de gebruikelijke tijd te worden ingenomen. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om een overgeslagen dosis in te halen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor andere natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2)-remmers, voor andere dipeptidyl-peptidase-4 (DPP4)-remmers, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Diabetische ketoacidose

Zeldzame gevallen van diabetische ketoacidose (DKA), waaronder levensbedreigende en met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met SGLT2-remmers, inclusief empagliflozine. Bij een aantal van deze meldingen presenteerde de aandoening zich atypisch met alleen matig verhoogde bloedglucosewaarden, onder de 14 mmol/l (250 mg/dl). Het is niet bekend of DKA vaker optreedt bij hogere doseringen van empagliflozine.

In het geval van niet-specifieke symptomen zoals nausea, braken, anorexie, buikpijn, overmatige dorst, ademhalingsmoeilijkheden, verwardheid, ongewone vermoeidheid of slaperigheid moet rekening worden gehouden met het risico op DKA. Patiënten dienen onmiddellijk op ketoacidose te worden onderzocht als deze symptomen zich voordoen, ongeacht de bloedsuikerspiegel.

Bij patiënten bij wie DKA wordt vermoed of gediagnosticeerd, dient de behandeling met empagliflozine onmiddellijk te worden gestaakt.

De behandeling dient te worden onderbroken bij patiënten die worden opgenomen in het ziekenhuis voor grote chirurgische ingrepen of voor ernstige acute medische aandoeningen. Monitoring van ketonen wordt aanbevolen bij deze patiënten. Het meten van ketonenwaarden in het bloed heeft de voorkeur boven meten in de urine. Behandeling met dit middel kan opnieuw worden gestart wanneer de ketonenwaarden normaal zijn en de toestand van de patiënt is gestabiliseerd.

Voor aanvang van de behandeling met empagliflozine, dienen factoren in de voorgeschiedenis van de patiënt die predisponerend kunnen zijn voor ketoacidose in aanmerking te worden genomen.

Patiënten die een hoger risico op DKA kunnen lopen zijn o.a. patiënten met een lage bètacelfunctiereserve (bv. patiënten met diabetes type 2 met laag C-peptide, latente auto-immuundiabetes bij volwassenen (LADA) of patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis), patiënten met aandoeningen die leiden tot beperkte inname van voedsel of ernstige uitdroging, patiënten bij wie de insulinedosering is verlaagd en patiënten met een verhoogde insulinebehoefte als gevolg van een acute medische aandoening, operatie of alcoholmisbruik. Bij deze patiënten dienen SGLT2-remmers met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Het wordt niet aangeraden om een behandeling met SGLT2-remmers te herstarten bij patiënten die DKA hebben ervaren tijdens een eerdere behandeling met SGLT2-remmers, tenzij een andere duidelijke precipiterende factor is geïdentificeerd en verholpen.

De veiligheid en werkzaamheid van empagliflozine bij patiënten met diabetes type 1 zijn niet

vastgesteld en empagliflozine dient niet voor behandeling van patiënten met diabetes type 1 te worden gebruikt. Op basis van beperkte gegevens uit klinisch onderzoek lijkt DKA vaak voor te komen bij patiënten met diabetes type 1 die met SGLT2-remmers worden behandeld.

Gebruik met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij hypoglykemie veroorzaken

Empagliflozine en linagliptine als afzonderlijk gebruikte middelen vertoonden een incidentie van hypoglykemie vergelijkbaar met placebo wanneer alleen gebruikt of in combinatie met andere antidiabetica waarvan niet bekend is of zij hypoglykemie veroorzaken (bv. metformine, thiazolidinedionen). Bij gebruik in combinatie met antidiabetica waarvan bekend is dat zij hypoglykemie veroorzaken (bv. sulfonyleureumderivaten en/of insuline), was de incidentie van hypoglykemie van beide middelen verhoogd (zie rubriek 4.8).

Er zijn geen gegevens over het risico op hypoglykemie van Glyxambi bij gebruik met insuline en/of andere sulfonyleureumderivaten. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer Glyxambi wordt gebruikt in combinatie met antidiabetica. Er kan een dosisverlaging van het sulfonyleureumderivaat of insuline worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Acute pancreatitis

Gebruik van een dipeptylpeptidase-4 (DPP-4)-remmer is in verband gebracht met een risico op het ontwikkelen van acute pancreatitis. Acute pancreatitis is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met linagliptine. In een cardiovasculair en renaal veiligheidsonderzoek (CARMELINA) met een mediane observatieperiode van 2,2 jaar, werd acute pancreatitis (bevestigd door een onafhankelijke commissie) gerapporteerd bij 0,3% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en bij 0,1% van de patiënten die placebo kregen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de karakteristieke symptomen van acute pancreatitis.

Als pancreatitis wordt vermoed, moet inname van Glyxambi worden gestaakt; als acute pancreatitis wordt bevestigd, mag de behandeling met Glyxambi niet worden hervat. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis moet voorzichtigheid worden betracht.

Monitoren van nierfunctie

Vanwege het werkingsmechanisme is de glykemische werkzaamheid van empagliflozine afhankelijk van de nierfunctie (zie rubriek 4.2, 5.1 en 5.2). Daarom wordt beoordeling van de nierfunctie aanbevolen:

- voordat gestart wordt met Glyxambi en regelmatig tijdens de behandeling, d.w.z. ten minste jaarlijks;
- voordat gestart wordt met een gelijktijdig te gebruiken geneesmiddel dat een negatief effect kan hebben op de nierfunctie.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² of CrCl < 60 ml/min kan het vermijden, een dosisaanpassing of staken van de behandeling met Glyxambi noodzakelijk zijn (zie voor bijzonderheden rubriek 4.2). Glyxambi moet worden gestopt als de eGFR aanhoudend onder 45 ml/min/1,73 m² is of de CrCl aanhoudend onder 45 ml/min is. Glyxambi dient niet te worden gebruikt bij patiënten met terminale nierziekte (ESRD) of bij dialysepatiënten, aangezien niet wordt verwacht dat empagliflozine bij deze patiënten effectief is (zie rubriek 5.2).

Gebruik bij patiënten met een risico op volumedepletie

Gebaseerd op de werking van SGLT2-remmers kan osmotische diurese bij therapeutische glucosurie leiden tot een geringe daling van de bloeddruk (zie rubriek 5.1). Daarom is voorzichtigheid geboden bij patiënten voor wie een door empagliflozine geïnduceerde daling van de bloeddruk een risico kan vormen, zoals patiënten met bekende cardiovasculaire aandoeningen, patiënten met antihypertensieve therapie (bv. thiazide- en lisdiuretica, zie ook rubriek 4.5) met een geschiedenis van hypotensie of patiënten van 75 jaar en ouder.

In geval van aandoeningen die kunnen leiden tot vochtverlies (bv. gastro-intestinale ziekte), wordt zorgvuldige controle van de volumestatus (bv. lichamelijk onderzoek, bloeddrukmetingen, laboratoriumtests waaronder hematocriet) en elektrolyten aanbevolen voor patiënten die empagliflozine krijgen. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met Glyxambi moet worden overwogen totdat het vloeistofverlies is gecorrigeerd.

Urineweginfectie

In klinische studies met Glyxambi was de incidentie van urineweginfecties over het algemeen gelijk tussen de patiënten die behandeld werden met Glyxambi en de patiënten die behandeld werden met empagliflozine of linagliptine. De frequenties waren vergelijkbaar met de incidentie van urineweginfecties in klinische studies met empagliflozine (zie rubriek 4.8).

In een pool van placebogecontroleerde dubbelblinde studies van 18 tot 24 weken was de totale frequentie van urineweginfectie gemeld als bijwerking gelijk bij patiënten die werden behandeld met empagliflozine 25 mg en placebo en hoger bij patiënten behandeld met empagliflozine 10 mg (zie rubriek 4.8). Post-marketing zijn er gevallen van gecompliceerde urineweginfecties gemeld, waaronder pyelonefritis en urosepsis, bij patiënten die werden behandeld met empagliflozine. Pyelonefritis en urosepsis werden niet gemeld in de klinische studies bij patiënten die met Glyxambi werden behandeld. Tijdelijke onderbreking van Glyxambi moet echter worden overwogen bij patiënten met gecompliceerde urineweginfecties.

Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen)

Na het in de handel brengen zijn er gevallen van necrotiserende fasciitis van het perineum (ook bekend als fournier-gangreen) gemeld bij vrouwelijke en mannelijke patiënten die SGLT2-remmers innemen. Dit is een zeldzaam maar ernstig en potentieel levensbedreigend voorval dat met spoed een chirurgische ingreep en antibiotische behandeling vereist.

Patiënten moet worden geadviseerd een arts te raadplegen als ze last hebben van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, erytheem, of zwelling in het genitale of perineale gebied, met koorts of malaise. Wees ervan bewust dat urogenitale infectie of perineaal abces aan necrotiserende fasciitis vooraf kan gaan. Als fournier-gangreen vermoed wordt, dient de toediening van Glyxambi te worden stopgezet en onmiddellijk een behandeling (waaronder antibiotica en chirurgisch debridement) te worden ingesteld.

Amputatie van de onderste ledematen

Een toename in amputaties van de onderste ledematen (voornamelijk van de tenen) is waargenomen in lopende klinische langetermijn studies met een andere SGLT2-remmer. Het is niet bekend of dit een klasse-effect betreft. Het is voor alle diabetespatiënten belangrijk om goed geadviseerd te worden over standaard preventieve voetverzorging.

Leverschade

Er zijn gevallen van leverschade gemeld met empagliflozine in klinisch onderzoek. Een causaal verband tussen empagliflozine en leverschade is niet vastgesteld.

Hartfalen

Ervaring met empagliflozine in New York Heart Association (NYHA)-klasse I-II is beperkt en er is geen ervaring uit klinische studies met empagliflozine in NYHA-klasse III-IV. In de EMPA-REG OUTCOME studie was 10,1% van de patiënten bekend met hartfalen op baseline. De afname van cardiovasculaire dood bij deze patiënten kwam overeen met de gehele studiepopulatie.

Laboratoriumbepalingen urine

Vanwege het werkingsmechanisme van empagliflozine zullen patiënten die Glyxambi innemen positief testen op glucose in de urine.

Interferentie met 1,5-anhydroglucitol (1,5-AG)-gehaltebepaling

Bepaling van de bloedglucoseregulatie met de 1,5-AG-gehaltebepaling wordt niet aanbevolen, aangezien metingen met 1,5-AG onbetrouwbaar zijn bij de beoordeling van de bloedglucoseregulatie bij patiënten die SGLT2-remmers gebruiken. Om de bloedglucoseregulatie te controleren dienen er andere methoden te worden gebruikt.

Verhoogd hematocriet

Er werd een stijging van de hematocriet waargenomen bij behandeling met empagliflozine (zie rubriek 4.8).

Ouderen

Er werd een hoger risico gemeld op bijwerkingen die aan volumedepletie gerelateerd waren bij patiënten van 75 jaar en ouder die werden behandeld met empagliflozine, vooral bij 25 mg/dag (zie rubriek 4.8). Daarom dient speciale aandacht gegeven te worden aan hun vochtinname in het geval van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die tot volumedepletie kunnen leiden (bv. diuretica, ACE-remmers). De therapeutische ervaring is beperkt met Glyxambi bij patiënten > 75 jaar en er is geen ervaring bij patiënten van 85 jaar en ouder. Het starten van Glyxambi wordt niet aanbevolen bij deze patiënten (zie rubriek 4.2).

Bulleus pemfigoïd

Bulleus pemfigoïd is waargenomen bij patiënten die linagliptine gebruiken. In het CARMELINA-onderzoek werd bulleus pemfigoïd gerapporteerd bij 0,2% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en niet bij de patiënten die placebo kregen. Indien er een verdenking op bulleus pemfigoïd bestaat, dient Glyxambi te worden gestaakt.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met Glyxambi en andere geneesmiddelen. Dergelijk onderzoek is echter wel uitgevoerd met de individuele werkzame bestanddelen.

Op basis van de resultaten van farmacokinetische studies wordt geen dosisaanpassing van Glyxambi aanbevolen bij toediening samen met vaak voorgeschreven geneesmiddelen, behalve degene die hieronder worden vermeld.

Farmacodynamische interacties

Insuline en sulfonylureumderivaten

Insuline en sulfonylureumderivaten kunnen het risico op hypoglykemie verhogen. Een lagere dosis insuline of sulfonylureumderivaten kan daarom nodig zijn om het risico op hypoglykemie te verminderen bij gebruik in combinatie met Glyxambi (zie rubriek 4.2, 4.4 en 4.8).

Diuretica

Empagliflozine kan bijdragen aan het diuretische effect van thiazide- en lisdiuretica en kan het risico van uitdroging en hypotensie verhogen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op empagliflozine

Empagliflozine wordt hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden. Een kleine fractie wordt gemetaboliseerd via uridine-5'-difosfoglucuronosyltransferases (UGT). Een klinisch relevant effect van UGT-remmers op empagliflozine wordt daarom niet verwacht (zie rubriek 5.2). Het effect van UGT-inductie op empagliflozine (bijvoorbeeld inductie door rifampicine of fenytoïne) is niet onderzocht. Gecombineerde behandeling met bekende inductoren van UGT-enzymen wordt niet aanbevolen vanwege een potentieel risico op verminderde werkzaamheid van empagliflozine. Als een induceerder van deze UGT-enzymen gelijktijdig moet worden toegediend, is controle van de bloedglucoseregulatie ter beoordeling van de respons op Glyxambi aangewezen

Gelijktijdige toediening van empagliflozine met probenecide, een remmer van UGT-enzymen en OAT3, resulteerde in een toename van 26% van de piekplasmaconcentratie (C_{\max}) van empagliflozine en een toename van 53% van de oppervlakte onder de concentratie/tijd-curve (AUC). Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Uit een interactiestudie met gemfibrozil, een *in-vitro*-remmer van OAT3 en OATP1B1/1B3-transporters, bleek dat de C_{\max} van empagliflozine toenam met 15% en de AUC toenam met 59% na gelijktijdige toediening. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Remming van OATP1B1/1B3-transporters door gelijktijdige toediening met rifampicine resulteerde in een toename van 75% van de C_{\max} en een toename van 35% van de AUC van empagliflozine. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Interactiestudies suggereren dat de farmacokinetiek van empagliflozine niet wordt beïnvloed door gelijktijdige toediening met metformine, glimepiride, pioglitazon, sitagliptine, linagliptine, warfarine, verapamil, ramipril, simvastatine, torasemide en hydrochloorthiazide.

Effecten van empagliflozine op andere geneesmiddelen

Interactiestudies uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers suggereren dat empagliflozine geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van metformine, glimepiride, pioglitazon, sitagliptine, linagliptine, simvastatine, warfarine, ramipril, digoxine, diuretica en orale anticonceptiva.

Effecten van andere geneesmiddelen op linagliptine

Gelijktijdige toediening van rifampicine verlaagde de blootstelling aan linagliptine met 40%, wat kan wijzen op een mogelijke verlaging van de werkzaamheid van linagliptine bij toediening in combinatie met een sterke P-glycoproteïne (P-gp)- of cytochroom P450 (CYP) isozym CYP3A4-inductor, met name als deze langdurig worden toegediend (zie rubriek 5.2). Er is geen onderzoek uitgevoerd naar gelijktijdige toediening met andere sterke inductoren van P-gp en CYP3A4, zoals carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne.

Gelijktijdige toediening van een enkelvoudige orale dosis van 5 mg linagliptine en meervoudige orale doses van 200 mg ritonavir, een sterke remmer van P-glycoproteïne en CYP3A4, verhoogde de AUC en C_{max} van linagliptine met respectievelijk circa een factor twee en een factor drie. De ongebonden concentraties, die meestal lager zijn dan 1% bij de therapeutische dosis van linagliptine, waren 4-5 maal verhoogd na gelijktijdige toediening met ritonavir. Uit simulaties van steady-state-plasmaconcentraties van linagliptine met en zonder ritonavir bleek dat de toename in blootstelling niet gepaard gaat met een toegenomen accumulatie. Deze veranderingen in de farmacokinetiek van linagliptine werden niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom worden er geen klinisch relevante interacties verwacht met andere P-glycoproteïne/CYP3A4-remmers.

Interactiestudies uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers suggereren dat de farmacokinetiek van linagliptine niet wordt beïnvloed door gelijktijdige toediening met metformine en glibenclamide.

Effecten van linagliptine op andere geneesmiddelen

Linagliptine is een zwak competitieve en een zwak tot matig mechanismegebaseerde remmer van CYP-iso-enzym CYP3A4, maar remt geen andere CYP-iso-enzymen. Linagliptine is geen inductor van CYP-iso-enzymen. Linagliptine is een substraat van P-glycoproteïne en remt P-glycoproteïne-gemedieerd transport van digoxine met lage potentie.

Linagliptine had geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van metformine, glibenclamide, simvastatine, pioglitazon, warfarine, digoxine, empagliflozine of orale anticonceptiva. Hieruit blijkt ook *in vivo* dat er met linagliptine weinig geneesmiddelinteracties te verwachten zijn met substraten van CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp en organische kationtransporter (OCT).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

De effecten van Glyxambi op zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid zijn niet bekend. Effecten in verband met de individuele werkzame stoffen worden hieronder beschreven.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van empagliflozine en linagliptine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek blijkt dat empagliflozine en linagliptine de placenta passeren tijdens de late zwangerschap, maar de resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vroege embryonale ontwikkeling door empagliflozine of linagliptine (zie rubriek 5.3). Dieronderzoeken met empagliflozine hebben nadelige effecten op de postnatale ontwikkeling aangetoond (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Glyxambi te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of empagliflozine en linagliptine in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare niet-klinische gegevens bij dieren blijkt dat empagliflozine en linagliptine in melk worden uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Glyxambi mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar het effect van Glyxambi of de individuele werkzame stoffen op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van niet-klinisch onderzoek met empagliflozine en linagliptine als individuele middelen duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Glyxambi heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd om voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie tijdens het rijden en tijdens het bedienen van machines te voorkomen, vooral wanneer Glyxambi wordt gebruikt in combinatie met andere antidiabetica waarvan bekend is dat zij hypoglykemie veroorzaken (bv. insuline en analogen, sulfonyleureumderivaten).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste bijwerking was urineweginfectie (7,5% met Glyxambi 10 mg empagliflozine/5 mg linagliptine en 8,5% met Glyxambi 25 mg empagliflozine/5 mg linagliptine) (zie Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). De ernstigste bijwerkingen waren ketoacidose (< 0,1%), pancreatitis (0,2%), overgevoeligheid (0,6%) en hypoglykemie (2,4%) (zie rubriek 4.4).

Over het algemeen was het veiligheidsprofiel van Glyxambi in lijn met de veiligheidsprofielen van de individuele werkzame stoffen (empagliflozine en linagliptine). Er werden bij Glyxambi geen aanvullende bijwerkingen geïdentificeerd.

De bijwerkingen in onderstaande tabel (zie Tabel 1) worden vermeld per systeem/orgaanklasse en zijn gebaseerd op de veiligheidsprofielen van empagliflozine- en linagliptine-monotherapie. De informatie over bijwerkingen die niet werden gerapporteerd in klinische studies met Glyxambi is gebaseerd op de ervaring met empagliflozine en linagliptine. Bijwerkingen gemarkeerd met een asterisk (*) worden verder besproken in rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen” hieronder.

Bijwerkingen in tabelvorm

Frequentie categorieën worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Urinerweginfectie ^{1,*} (waaronder pyelonefritis en urosepsis) ⁴
	Vaak	Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties ^{1,*}
	Vaak	Nasofaryngitis ²
	Niet bekend	Necrotiserende fasciitis van het perineum (fournier-gangreen) [#]
Immuunsysteemaandoeningen	Soms	Overgevoeligheid ²
	Soms	Angio-oedeem ^{3,4} , urticaria ^{3,4}
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypoglykemie (wanneer gebruikt met een sulfonylureumderivaat of insuline) [*]
	Vaak	Dorst
	Zelden	Diabetische ketoacidose ^{4,#}
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Hoest ²
Maagdarmstelselaandoeningen	Soms Zelden	Pancreatitis ² Mondulceratie ³
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Pruritus ¹
	Vaak	Uitslag ^{3,4}
	Niet bekend	Bulleus pemfigoïd ^{2,a}
Bloedvataandoeningen	Soms	Volumedepletie ^{1,*}
Nier- en urinewegaandoeningen	Vaak	Vaker plassen ^{1,*}
	Soms	Dysurie ¹
Onderzoeken	Vaak Vaak Soms Soms Soms	Amylase verhoogd ² Lipase verhoogd ² Hematocriet verhoogd ^{1,5} Serumlipiden verhoogd ^{1,6} Bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd ^{1,*}

¹ op basis van ervaringen met empagliflozine

² op basis van ervaringen met linagliptine

³ op basis van postmarketing ervaring met linagliptine

⁴ op basis van postmarketing ervaring met empagliflozine

⁵ Gemiddelde veranderingen in hematocriet ten opzichte van baseline waren respectievelijk 3,3% en 4,2% voor Glyxambi 10 mg/5 mg en 25 mg/5 mg, vergeleken met 0,2% voor placebo. In een klinische studie met empagliflozine keerden de hematocrietwaarden terug naar baselinewaarden na een follow-upperiode van 30 dagen na beëindiging van de behandeling.

⁶ Gemiddelde procentuele stijgingen vanaf baseline voor Glyxambi 10 mg/5 mg en 25 mg/5 mg versus placebo waren respectievelijk totaal cholesterol 3,2% en 4,6% versus 0,5%; HDL-cholesterol 8,5% en 6,2% versus 0,4%; LDL-cholesterol 5,8% en 11,0% versus 3,3%; triglyceriden -0,5% en 3,3% versus 6,4%.

^a In het CARMELINA-onderzoek (zie rubriek 5.1) werd bulleus pemfigoïd gerapporteerd bij 0,2% van de patiënten die werden behandeld met linagliptine en niet bij de patiënten die placebo kregen.

[#] zie rubriek 4.4

^{*} zie onderstaande deelrubriek voor aanvullende informatie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

In gepoolde klinische studies met Glyxambi bij patiënten met type 2-diabetes en onvoldoende bloedglucoseregulatie op achtergrond-metformine, was de frequentie van de gerapporteerde hypoglykemische gebeurtenissen 2,4%. De incidentie van bevestigde hypoglykemische gebeurtenissen was laag (< 1,5%). Er was geen noemenswaardig verschil in de incidentie bij patiënten die behandeld werden met verschillende dosissterkten van Glyxambi vergeleken met de behandeling met empagliflozine en linagliptine.

Eén patiënt die Glyxambi kreeg toegediend ervoer een bevestigde (door de onderzoeker gedefinieerde), ernstige hypoglykemische gebeurtenis (gedefinieerd als een gebeurtenis waarvoor hulp nodig was) in de studies met werkzame controle of placebo (totale frequentie 0,1%).

Op basis van de ervaring met empagliflozine en linagliptine wordt een verhoogd risico op hypoglykemie verwacht bij de gelijktijdige behandeling met insuline en/of sulfonylureumderivaten (zie rubriek 4.4 en onderstaande informatie).

Hypoglykemie met empagliflozine

De frequentie van hypoglykemie was afhankelijk van de achtergrondtherapie in de respectieve studies en was gelijk voor empagliflozine en placebo als monotherapie, als aanvullende therapie bij metformine en als aanvullende therapie bij pioglitazon +/- metformine. De frequentie van patiënten met hypoglykemie was hoger bij patiënten die met empagliflozine werden behandeld dan met placebo indien gegeven als aanvullende therapie bij metformine plus een sulfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 16,1%, empagliflozine 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), als aanvullende therapie bij basale insuline +/- metformine en +/- een sulfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 19,5%, empagliflozine 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% gedurende de eerste 18 weken behandeling toen insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg en 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% gedurende de studie van 78 weken) en als aanvullende therapie bij MDI insuline met of zonder metformine (empagliflozine 10 mg: 39,8%, empagliflozine 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% gedurende de eerste 18 weken behandeling toen insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg: 51,1%, empagliflozine 25 mg: 57,7%, placebo: 58% gedurende de studie van 52 weken).

Ernstige hypoglykemie met empagliflozine (gebeurtenissen waarbij hulp nodig was)

De frequentie van patiënten met ernstige hypoglykemie was laag (< 1%) en gelijk voor empagliflozine en placebo als monotherapie, als aanvullende therapie bij metformine +/- een sulfonylureumderivaat, en als aanvullende therapie bij pioglitazon +/- metformine.

De frequentie van patiënten met ernstige hypoglykemie was hoger bij patiënten die met empagliflozine werden behandeld dan met placebo indien gegeven als aanvullende therapie bij basale insuline +/- metformine en +/- een sulfonylureumderivaat (empagliflozine 10 mg: 0%, empagliflozine 25 mg: 1,3%, placebo: 0% gedurende de eerste 18 weken van behandeling toen de insuline niet kon worden aangepast; empagliflozine 10 mg: 0%, empagliflozine 25 mg: 1,3%, placebo 0% gedurende de studie van 78 weken) en als aanvullende therapie bij MDI insuline met of zonder metformine (empagliflozine 10 mg: 1,6%, empagliflozine 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% gedurende de eerste 18 weken behandeling toen insuline niet kon worden aangepast en gedurende de studie van 52 weken).

Hypoglykemie met linagliptine

De meest gemelde bijwerking in klinische studies met linagliptine was hypoglykemie zoals gezien bij de drievoudige combinatie linagliptine plus metformine plus een sulfonylureumderivaat (22,9% vs. 14,8% met placebo).

Hypoglykemieën in de placebogecontroleerde studies (10,9%; N= 471) waren licht (80%; N= 384),

matig (16,6%; N= 78) of ernstig (1,9%; N= 9) in intensiteit.

Urineweginfectie

In klinische studies met Glyxambi was er geen opvallend verschil tussen de frequentie van urineweginfecties bij patiënten die behandeld werden met Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) en die van patiënten behandeld met empagliflozine en linagliptine. De frequenties zijn vergelijkbaar met de gerapporteerde frequenties in de klinische studies met empagliflozine (zie ook rubriek 4.4).

In studies met empagliflozine was de totale frequentie van urineweginfectie vergelijkbaar bij patiënten behandeld met empagliflozine 25 mg en placebo (7,0% en 7,2%) en hoger bij patiënten behandeld met empagliflozine 10 mg (8,8%). Vergelijkbaar met placebo werd urineweginfectie vaker gemeld voor empagliflozine bij patiënten met een geschiedenis van chronische of terugkerende urineweginfecties. De intensiteit van urineweginfecties was vergelijkbaar met placebo voor meldingen van lichte, matige en ernstige intensiteit. Urineweginfectie werd vaker gemeld bij vrouwen behandeld met empagliflozine vergeleken met placebo, maar niet bij mannen.

Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties

In klinische studies met Glyxambi werden genitale infecties bij patiënten die behandeld werden met Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) vaker gemeld dan voor linagliptine, maar minder vaak dan voor empagliflozine. De frequenties voor Glyxambi zijn over het algemeen vergelijkbaar met die gerapporteerd in de klinische studies met empagliflozine.

Vaginale candidiasis, vulvovaginitis, balanitis en andere genitale infecties werden vaker gemeld in empagliflozine studies voor empagliflozine 10 mg (4,0%) en empagliflozine 25 mg (3,9%) vergeleken met placebopatiënten (1,0%). Deze infecties werden vaker gemeld bij vrouwelijke patiënten behandeld met empagliflozine vergeleken met placebopatiënten, en het verschil in frequentie was minder uitgesproken bij mannelijke patiënten. De genitale infecties waren licht of matig in intensiteit, er waren geen infecties die ernstig in intensiteit waren.

Vaker plassen

In klinische studies met Glyxambi werd bij patiënten die behandeld werden met Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) vaker plassen vaker gemeld dan voor linagliptine en met dezelfde frequentie voor empagliflozine. De frequenties voor Glyxambi waren over het algemeen vergelijkbaar met die gerapporteerd in de klinische studies met empagliflozine.

Vaker plassen (met inbegrip van de vooraf gedefinieerde termen pollakisurie, polyurie en nycturie) werd in klinische studies met empagliflozine met hogere frequenties waargenomen bij patiënten behandeld met empagliflozine (empagliflozine 10 mg: 3,5%, empagliflozine 25 mg: 3,3%) vergeleken met placebopatiënten (1,4%). Vaker plassen was meestal licht of matig in intensiteit. De frequentie van gemelde nycturie was vergelijkbaar voor placebo en empagliflozine (< 1%).

Volumedepletie

In klinische studies met Glyxambi was er geen opvallend verschil in de frequentie van volumedepletie bij patiënten die behandeld werden met Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) en die van patiënten behandeld met empagliflozine en linagliptine. De frequenties waren vergelijkbaar met de gerapporteerde frequenties in de klinische studie met empagliflozine.

In klinische studies met empagliflozine was de totale frequentie van volumedepletie (met inbegrip van de vooraf gedefinieerde termen verlaagde bloeddruk (ambulant), verlaagde systolische bloeddruk, dehydratie, hypotensie, hypovolemie, orthostatische hypotensie en syncope) vergelijkbaar bij patiënten behandeld met empagliflozine (empagliflozine 10 mg: 0,6%, empagliflozine 25 mg: 0,4%) en placebo (0,3%). De frequentie van voorvallen van volumedepletie was verhoogd bij patiënten van 75 jaar en

ouder behandeld met empagliflozine 10 mg (2,3%) of empagliflozine 25 mg (4,3%) vergeleken met placebo (2,1%).

Bloedcreatinine verhoogd/glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd

In klinische studies met Glyxambi, was de frequentie van patiënten met verhoogd bloedcreatinine (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) en verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) vergelijkbaar met die gemeld in de klinische studies met empagliflozine.

In klinische studies met empagliflozine was de totale frequentie van patiënten met verhoogd bloedcreatinine en verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid gelijk voor empagliflozine en placebo (bloedcreatinine verhoogd: empagliflozine 10 mg 0,6%, empagliflozine 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd: empagliflozine 10 mg 0,1%, empagliflozine 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Ouderen

In klinische studies werden negentien patiënten van 75 jaar en ouder behandeld met Glyxambi. Geen van de patiënten was ouder dan 85 jaar. Het veiligheidsprofiel van Glyxambi was niet anders bij ouderen. Op basis van ervaringen met empagliflozine, kunnen oudere patiënten een verhoogd risico hebben op volumedepletie (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

In gecontroleerde klinische studies vertoonden enkelvoudige doses tot maximaal 800 mg empagliflozine (gelijk aan 32 maal de hoogste aanbevolen dagelijkse dosis) bij gezonde vrijwilligers en meervoudige dagelijkse doses tot maximaal 100 mg empagliflozine (gelijk aan 4 maal de hoogste aanbevolen dagelijkse dosis) bij patiënten met diabetes type 2 geen toxiciteit. Empagliflozine verhoogde de uitscheiding van glucose in de urine, wat leidde tot een toename van urinevolume. De waargenomen toename in urinevolume was niet dosisafhankelijk. Er is geen ervaring bij mensen met doses boven de 800 mg.

Tijdens gecontroleerd klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen werden enkelvoudige doses van maximaal 600 mg linagliptine (gelijk aan 120 keer de aanbevolen dosis) doorgaans goed verdragen. Er is geen ervaring met doses boven 600 mg bij de mens.

Behandeling

In geval van een overdosering is het verstandig om de standaard ondersteunende maatregelen te nemen, bestaande uit het verwijderen van niet-geresorbeerd materiaal uit het maag-darmkanaal, klinische controle en waar nodig klinische maatregelen.

De verwijdering van empagliflozine door hemodialyse is niet onderzocht. Er wordt niet verwacht dat linagliptine in een therapeutisch significante mate wordt verwijderd door hemodialyse of peritoneale dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: diabetesmiddelen, combinaties van orale bloedglucoseverlagende middelen, ATC-code: A10BD19

Werkingsmechanisme

Glyxambi combineert twee antihyperglykemische geneesmiddelen met complementaire werkingsmechanismen om de bloedglucoseregulatie te verbeteren bij patiënten met diabetes type 2: empagliflozine, een natrium-glucose-cotransporter (SGLT2)-remmer, en linagliptine, een DPP4-remmer.

Empagliflozine

Empagliflozine is een reversibele, zeer krachtige (IC_{50} van 1,3 nmol) en selectieve competitieve remmer van SGLT2. Empagliflozine remt geen andere glucosetransporters die belangrijk zijn voor glucosetransport naar de perifere weefsels en is 5000 maal selectiever voor SGLT2 dan voor SGLT1, de belangrijkste transporter verantwoordelijk voor glucoseabsorptie in de darmen.

SGLT2 wordt in hoge mate tot expressie gebracht in de nieren, terwijl expressie in andere weefsels afwezig is of zeer laag. Het is, als de belangrijkste transporter, verantwoordelijk voor de reabsorptie van glucose uit het glomerulusfiltraat terug in de circulatie. Bij patiënten met diabetes type 2 en hyperglykemie wordt een grotere hoeveelheid glucose gefiltreerd en gereabsorbeerd.

Empagliflozine verbetert de bloedglucoseregulatie bij patiënten met diabetes mellitus type 2 door vermindering van de renale glucose-reabsorptie. De hoeveelheid glucose die door de nieren via dit glucuretische mechanisme wordt verwijderd, is afhankelijk van de bloedglucoseconcentratie en de GFR. Remming van SGLT2 bij patiënten met diabetes mellitus type 2 en hyperglykemie leidt tot overmatige glucose-excretie in de urine. Daarnaast verhoogt het gebruik van empagliflozine de excretie van natrium, wat leidt tot osmotische diurese en verminderd intravasculair volume.

Bij patiënten met diabetes type 2 nam de urinaire glucose-excretie toe direct na de eerste dosis empagliflozine en hield aan gedurende het doseringsinterval van 24 uur. Verhoogde urinaire glucose-excretie was gehandhaafd aan het eind van de 4 weken durende behandelingsperiode met een gemiddelde van ongeveer 78 g/dag. Verhoogde urinaire glucose-excretie resulteerde in een onmiddellijke verlaging van plasmaglucozewaarden bij patiënten met diabetes type 2.

Empagliflozine verbetert de plasmaglucozewaarden zowel in nuchtere toestand als na de maaltijd. Het werkingsmechanisme van empagliflozine is onafhankelijk van bètacelfunctie en de insulineroute en dit draagt bij aan een laag risico op hypoglykemie. Er werd verbetering van surrogaatmarkers van de bètacelfunctie met inbegrip van Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β) waargenomen. Bovendien brengt urinaire glucose-excretie calorieverlies teweeg, geassocieerd met verlies van lichaamsvet en verlaging van lichaamsgewicht. De glucosurie die wordt waargenomen met empagliflozine gaat gepaard met diurese, die kan bijdragen aan duurzame en matige verlaging van de bloeddruk. De glucosurie, natriurese en osmotische diurese die worden waargenomen met empagliflozine kunnen bijdragen tot de verbetering van cardiovasculaire resultaten.

Linagliptine

Linagliptine remt het enzym DPP-4, een enzym dat betrokken is bij het inactiveren van de incretinehormonen GLP-1 en GIP (glucagonachtig peptide 1 en glucoseafhankelijke insulintrope polypeptide). Deze hormonen worden snel afgebroken door het enzym DPP-4. Beide incretinehormonen zijn betrokken bij de fysiologische regulatie van glucosehomeostase. Incretinen worden gedurende de dag op een laag basisniveau afgescheiden en de spiegels stijgen direct na de maaltijd. GLP-1 en GIP verhogen de biosynthese en afscheiding van insuline vanuit bètacellen in de alvleesklier bij normale en verhoogde bloedglucosegehalten. Daarnaast verlaagt GLP-1 ook de glucagonafschrijving uit alfacellen in de alvleesklier, wat leidt tot een daling van de glucose-output in de lever. Linagliptine bindt zeer effectief en reversibel aan DPP-4 en leidt zo tot een langdurige toename en een verlenging van actieve incretinegehalten. Linagliptine veroorzaakt een glucose-afhankelijke verhoging van de insulineafschrijving en verlaging van de glucagonafschrijving en leidt zo tot een algemene verbetering van de glucosehomeostase. Linagliptine bindt selectief aan DPP-4 en vertoont een > 10000-voudige selectiviteit versus DPP-8- of DPP-9-activiteit *in vitro*.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In totaal 2173 patiënten met diabetes mellitus type 2 en onvoldoende bloedglucoseregulatie werden behandeld in klinische studies ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van Glyxambi; 1005 patiënten werden behandeld met Glyxambi 10 mg empagliflozine/5 mg linagliptine of 25 mg empagliflozine/5 mg linagliptine. Patiënten werden in klinische studies behandeld gedurende 24 of 52 weken.

Glyxambi toegevoegd aan metformine

In een studie met een factoriële opzet werden patiënten die onvoldoende gereguleerd waren met metformine gedurende 24 weken behandeld met Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg of linagliptine 5 mg. De behandeling met Glyxambi resulteerde in statistisch significante verbeteringen in HbA_{1c} en nuchtere plasmagluucose (FPG) vergeleken met linagliptine 5 mg en tevens vergeleken met empagliflozine 10 mg of 25 mg. Glyxambi bood tevens statistisch significante verbeteringen in lichaamsgewicht in vergelijking met linagliptine 5 mg.

Tabel 2 Werkzaamheidsparameters in klinische studie waarbij Glyxambi vergeleken werd met individuele werkzame stoffen als aanvullende therapie bij patiënten die onvoldoende gereguleerd waren met metformine

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflozine 25 mg	Empagliflozine 10 mg	Linagliptine 5 mg
Primair eindpunt: HbA_{1c} (%) – 24 weken					
Aantal geanalyseerde patiënten	134	135	140	137	128
Baseline-gemiddelde (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Verandering van baseline in week 24 ¹ :					
- gecorrigeerd gemiddelde ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Vergelijking vs. empagliflozine ¹ :	vs. 25 mg	vs. 10 mg	--	--	--
- gecorrigeerd gemiddelde ² (SE)	-0,58 (0,09)	-0,42 (0,09)			
- 95,0% BI	-0,75, -0,41	-0,59, -0,25			
- p-waarde	< 0,0001	< 0,0001			
Vergelijking vs. linagliptine 5 mg ¹ :			--	--	--
- gecorrigeerd gemiddelde ² (SE)	-0,50 (0,09)	-0,39 (0,09)			
- 95,0% BI	-0,67, -0,32	-0,56, -0,21			
- p-waarde	< 0,0001	< 0,0001			

¹ Last observation (voorafgaand aan glykemische noodmedicatie) carried forward (LOCF)

² Gemiddelde gecorrigeerd voor baselinewaarde en stratificatie

In een vooraf gespecificeerde subgroep met patiënten met een baseline-HbA_{1c} hoger of gelijk aan 8,5%, was de daling vanaf baseline in HbA_{1c} na 24 weken met Glyxambi 25 mg/5 mg -1,8% (p < 0,0001 versus linagliptine 5 mg, p < 0,001 versus empagliflozine 25 mg) en met Glyxambi 10 mg/5 mg -1,6% (p < 0,01 versus linagliptine 5 mg, n.s. versus empagliflozine 10 mg).

Over het algemeen waren de effecten op HbA_{1c}-daling na 24 weken behouden gebleven in week 52.

Empagliflozine bij patiënten die onvoldoende gereguleerd waren met metformine en linagliptine

Bij patiënten die onvoldoende gereguleerd waren op de maximaal verdragen doses metformine, werd open label linagliptine 5 mg gedurende 16 weken toegevoegd. Patiënten die na deze 16-weekse periode onvoldoende gereguleerd waren, ontvingen dubbelblinde behandeling met empagliflozine 10 mg, empagliflozine 25 mg of placebo gedurende 24 weken. Na deze dubbelblinde periode liet behandeling met zowel empagliflozine 10 mg als empagliflozine 25 mg een statistisch significante verbetering zien van HbA_{1c}, FPG en lichaamsgewicht in vergelijking met placebo; alle patiënten zetten de behandeling met metformine en linagliptine 5 mg voort tijdens de studie. Een statistisch significant hoger aantal patiënten met een baseline-HbA_{1c} ≥ 7,0% die met beide doses empagliflozine werden behandeld, bereikten een doel-HbA_{1c} van < 7% vergeleken met placebo (zie Tabel 3). Na 24-weekse behandeling met empagliflozine waren zowel de systolische bloeddruk als de diastolische bloeddruk gedaald: voor empagliflozine 25 mg met -2,6/-1,1 mmHg (n.s. versus placebo voor SBD en DBD) en voor empagliflozine 10 mg met -1,3/-0,1 mmHg (n.s. versus placebo voor SBD en DBD).

Na 24 weken werd rescue-behandeling gebruikt bij 4 (3,6%) patiënten die behandeld werden met empagliflozine 25 mg en bij 2 (1,8%) patiënten die behandeld werden met empagliflozine 10 mg, vergeleken met 13 (12,0%) patiënten die met placebo waren behandeld (alle patiënten op achtergrondtherapie met metformine + linagliptine 5 mg).

Tabel 3 Werkzaamheidsparameters in de klinische studie waarin empagliflozine vergeleken werd met placebo als aanvullende therapie bij patiënten die onvoldoende gereguleerd werden met metformine en linagliptine 5 mg

	Metformine + linagliptine 5 mg		
	Empagliflozine 10 mg ¹	Empagliflozine 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) - 24 weken³			
N	109	110	106
Baseline (gemiddelde)	7,97	7,97	7,96
Verandering vanaf baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,65	-0,56	0,14
Vergelijking versus placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95% BI) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Lichaamsgewicht - 24 weken³			
N	109	110	106
Baseline (gemiddelde) in kg	88,4	84,4	82,3
Verandering vanaf baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-3,1	-2,5	-0,3
Vergelijking versus placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95% BI) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7% bereikten met een baseline-HbA_{1c} ≥ 7% - 24 weken⁴			
N	100	107	100
Patiënten (%) die A1C < 7% bereikten	37,0	32,7	17,0
Vergelijking versus placebo (odds ratio) (95% BI) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Patiënten die gerandomiseerd waren naar de groep met empagliflozine 10 mg of 25 mg, ontvingen Glyxambi 10 mg/5 mg of 25 mg/5 mg met achtergrond-metformine.

² Patiënten die gerandomiseerd waren naar de placebogroep, ontvingen placebo plus linagliptine 5 mg met achtergrond-metformine.

³ Gemengde-effectenmodellen voor herhaalde metingen (MMRM) op FAS (OC) omvat baseline-HbA_{1c}, baseline-eGFR (MDRD), geografische regio, bezoek, behandeling en behandeling per bezoeksinteractie. Voor FPG is baseline-FPG ook geïncludeerd. Voor gewicht is het baseline-gewicht ook geïncludeerd.

⁴ Niet geëvalueerd voor statistische significantie; geen onderdeel van sequentiële testprocedure voor de secundaire eindpunten.

⁵ Logistische regressie op FAS (NCF) omvat baseline-HbA_{1c}, baseline-eGFR (MDRD), geografische regio en behandeling; op basis van patiënten met een HbA_{1c} van 7% en hoger bij baseline.

In een vooraf gespecificeerde subgroep patiënten met baseline-HbA_{1c} hoger of gelijk aan 8,5%, was de daling vanaf baseline in HbA_{1c} met empagliflozine 25 mg/linagliptine 5 mg -1,3% na 24 weken (p < 0,0001 versus placebo en linagliptine 5 mg) en met empagliflozine 10 mg/linagliptine 5 mg -1,3% na 24 weken (p < 0,0001 versus placebo en linagliptine 5 mg)

Linagliptine 5 mg bij patiënten die onvoldoende gereguleerd waren met metformine en empagliflozine 10 mg of empagliflozine 25 mg

Bij patiënten die onvoldoende gereguleerd waren op de maximaal verdragen doses metformine werd gedurende 16 weken open label empagliflozine 10 mg of empagliflozine 25 mg toegevoegd. Patiënten die na deze 16-weekse periode onvoldoende gereguleerd waren, ontvingen dubbelblinde behandeling met linagliptine 5 mg of placebo gedurende 24 weken. Na deze dubbelblinde periode liet linagliptine 5 mg in beide populaties (metformine + empagliflozine 10 mg en metformine + empagliflozine 25 mg) een statistisch significante verbetering van HbA_{1c} zien in vergelijking met placebo; alle patiënten zetten de behandeling met metformine en empagliflozine voort tijdens de studie. Een statistisch significant hoger aantal patiënten met een baseline HbA_{1c} ≥ 7,0% die met linagliptine werden behandeld, bereikten een doel-HbA_{1c} van < 7% vergeleken met placebo (zie Tabel 4).

Tabel 4 Werkzaamheidsparameters in klinische studies waarbij Glyxambi 10 mg/5 mg vergeleken werd met empagliflozine 10 mg en Glyxambi 25 mg/5 mg met empagliflozine 25 mg als aanvullende therapie bij patiënten die onvoldoende gereguleerd waren met empagliflozine 10 mg/25 mg en metformine

	Metformine + empagliflozine 10 mg		Metformine + empagliflozine 25 mg	
	Linagliptine 5 mg	Placebo	Linagliptine 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 weken¹				
N	122	125	109	108
Baseline (gemiddelde)	8,04	8,03	7,82	7,88
Verandering vanaf baseline (gecorrigeerd gemiddelde)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Vergelijking versus placebo (gecorrigeerd gemiddelde) (95% BI)	-0,32 (-0,52; -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66; -0,28) p < 0,0001	
Patiënten (%) die een HbA_{1c} < 7% bereikten met een baseline-HbA_{1c} ≥ 7% - 24 weken²				
N	116	119	100	107
Patiënten (%) die HbA _{1c} < 7% bereikten	25,9	10,9	36,0	15,0
Vergelijking versus placebo (odds ratio) (95% BI) ³	3,965 (1,771; 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097; 9,353) p < 0,0001	

Patiënten die gerandomiseerd waren naar de groep met linagliptine 5 mg ontvingen ofwel tabletten met de vaste-dosiscombinatie Glyxambi 10 mg/5 mg plus metformine ofwel tabletten met de vaste-dosiscombinatie Glyxambi 25 mg/5 mg plus metformine; patiënten die naar de placebogroep waren gerandomiseerd, ontvingen placebo plus empagliflozine 10 mg plus metformine of placebo plus empagliflozine 25 mg plus metformine

¹ MMRM-model op FAS (OC) omvat baseline-HbA_{1c}, baseline-eGFR (MDRD), geografische regio, bezoek, behandeling en behandeling per bezoeksinteractie. Voor FPG is baseline-FPG ook geïncludeerd.

² Niet geëvalueerd voor statistische significantie; geen onderdeel van sequentiële testprocedure voor de secundaire eindpunten.

³ Logistische regressie op FAS (NCF) omvat baseline-HbA_{1c}, baseline-eGFR (MDRD), geografische regio en behandeling; op basis van patiënten met een HbA_{1c} van 7% en hoger bij baseline.

Cardiovasculaire veiligheid

Studie van de cardiovasculaire uitkomst bij empagliflozine (EMPA-REG OUTCOME)

De dubbelblinde, placebogecontroleerde EMPA-REG OUTCOME studie vergeleek gepoolde doses empagliflozine 10 mg en 25 mg met placebo als aanvulling op standaard behandeling bij patiënten met diabetes type 2 en vastgestelde cardiovasculaire ziekte. In totaal werden 7020 patiënten behandeld (empagliflozine 10 mg: 2345, empagliflozine 25 mg: 2342, placebo: 2333) en gevolgd voor een mediaan van 3,1 jaar. De gemiddelde leeftijd was 63 jaar, de gemiddelde HbA_{1c} was 8,1% en 71,5% was mannelijk. Op baseline werd 74% van de patiënten behandeld met metformine, 48% met insuline en 43% met een sulfonylureumderivaat. Ongeveer de helft van de patiënten (52,2%) had een eGFR van 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% van 45-60 ml/min/1,73 m² en 7,7% van 30-40 ml/min/1,73 m².

In week 12 werd een aangepaste gemiddelde (SE) verbetering van HbA_{1c}, vergeleken met baseline, van 0,11% (0,02) in de placebogroep, 0,65% (0,02) en 0,71% (0,02) in de empagliflozine 10 en 25 mg groepen waargenomen. Na de eerste 12 weken werd glucoseregulering geoptimaliseerd, onafhankelijk van de experimentele behandeling. Daarom was het effect bij week 94 verminderd met een aangepaste gemiddelde (SE) verbetering van HbA_{1c} van 0,08% (0,02) in de placebogroep, 0,50% (0,02) en 0,55% (0,02) in de empagliflozine 10 en 25 mg groepen.

Empagliflozine was superieur t.o.v. placebo in het voorkomen van het primaire gecombineerde eindpunt cardiovasculaire dood, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. Dit effect werd vooral bepaald door een significante afname in cardiovasculaire dood met een niet-significante verandering in niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte. De afname in cardiovasculaire dood was vergelijkbaar tussen empagliflozine 10 mg en 25 mg en werd bevestigd door een verbeterde totale overleving (zie tabel 5).

Tabel 5 Behandeleffect voor het primaire samengestelde eindpunt, zijn onderdelen en mortaliteit^a

	Placebo	Empagliflozine ^b
N	2333	4687
Tijd tot eerste gebeurtenis voor CV dood, niet-fataal MI of niet-fatale beroerte N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Hazardratio vs. placebo (95,02% BI) [*]		0,86 (0,74, 0,99)
p-waarde voor superioriteit		0,0382
CV Dood N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Hazardratio vs. placebo (95% BI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-waarde		<0,0001
Niet-fataal MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Hazardratio vs. placebo (95% BI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-waarde		0,2189
Niet-fatale beroerte N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Hazardratio vs. placebo (95% BI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-waarde		0,1638
Mortaliteit-alle oorzaken N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Hazardratio vs. placebo (95% BI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-waarde		<0,0001
Niet-CV mortaliteit N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Hazardratio vs. placebo (95% BI)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovasculair, MI = myocardinfarct

^a Behandelde deel (Treated Set, TS), d.w.z. patiënten die ten minste één dosis van het onderzochte geneesmiddel hebben ingenomen

^b Gepoolde doses empagliflozine 10 mg en 25 mg

* Aangezien gegevens van de studie in een interimanalyse werden geïncorporeerd, is een tweezijdig 95,02% betrouwbaarheidsinterval toegepast dat overeenkomt met een p-waarde van minder dan 0,0498 voor significantie.

De werkzaamheid in het voorkomen van cardiovasculaire mortaliteit kon niet goed worden vastgesteld voor patiënten die empagliflozine gelijktijdig met DPP-4 remmers gebruikten of negroïde patiënten doordat het aantal patiënten in deze groepen in de EMPA-REG OUTCOME studie beperkt was.

Hospitalisatie voor hartfalen

In de EMPA-REG OUTCOME studie verminderde empagliflozine het risico op hospitalisatie voor hartfalen in vergelijking met placebo (empagliflozine 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65; 95% BI: 0,50; 0,85).

Nefropathie

In de EMPA-REG OUTCOME studie was de HR voor de tijd tot het eerste nefropathie event 0,61 (95% BI: 0,53; 0,70) voor empagliflozine (12,7%) vs. placebo (18,8%).

Daarnaast vertoonde empagliflozine een hogere (HR 1,82; 95% BI: 1,40; 2,37) incidentie van aanhoudende normo- of micro-albuminurie (49,7%) bij patiënten met baseline macro-albuminurie in vergelijking met placebo (28,8%).

Cardiovasculair en renaal veiligheidsonderzoek van linagliptine (CARMELINA)

Het dubbelblinde, placebogecontroleerde CARMELINA-onderzoek evalueerde de cardiovasculaire en renale veiligheid van linagliptine versus placebo als aanvulling op de standaardzorg bij patiënten met type 2-diabetes en met verhoogd cardiovasculair risico op basis van een voorgeschiedenis van vastgestelde macrovasculaire of renale aandoening. In totaal werden 6979 patiënten behandeld (linagliptine 5 mg: 3494, placebo: 3485) en gevolgd gedurende een mediane periode van 2,2 jaar. De onderzoekspopulatie omvatte 1211 (17,4%) patiënten van ≥ 75 jaar, de gemiddelde HbA_{1c} was 8,0%, 63% was man. Ongeveer 19% van de populatie had een eGFR van 45–60 ml/min/1,73 m², 28% had 30–45 ml/min/1,73 m² en 15% had < 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptine leidde niet tot een verhoging van het risico van het gecombineerde eindpunt van cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA (MACE-3) [HR = 1,02; (95% BI 0,89, 1,17); p = 0,0002 voor niet-inferioriteit], of het risico van het gecombineerde eindpunt van renaal overlijden, ESRD, langdurige verlaging met ten minste 40% van eGFR [HR = 1,04; (95% BI 0,89, 1,22)]. In analyses voor albuminurie-progressie (verandering van normo-albuminurie naar micro- of macro-albuminurie, of van micro-albuminurie naar macro-albuminurie) bedroeg de geschatte hazardratio 0,86 (95% BI 0,78, 0,95) voor linagliptine versus placebo. Bovendien leidde linagliptine niet tot een grotere kans op ziekenhuisopname wegens hartfalen [HR = 0,90; (95% BI 0,74, 1,08)]. Er werd geen grotere kans op cardiovasculair overlijden of overlijden ongeacht de oorzaak waargenomen.

Veiligheidsgegevens van dit onderzoek waren in lijn met het eerdere veiligheidsprofiel van linagliptine.

Cardiovasculair veiligheidsonderzoek van linagliptine (CAROLINA)

Het dubbelblinde CAROLINA-onderzoek met parallelle groepen evalueerde de cardiovasculaire veiligheid van linagliptine versus glimepiride als aanvulling op de standaardzorg bij patiënten met diabetes type 2 en met verhoogd cardiovasculair risico. In totaal werden 6033 patiënten behandeld (linagliptine 5 mg: 3023, glimepiride 1 mg tot 4 mg: 3010) en gevolgd gedurende een mediane periode van 6,25 jaar. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar, de gemiddelde HbA_{1c} was 7,15% en 60% was man. Ongeveer 19% van de populatie had een eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Het onderzoek werd opgezet om de non-inferioriteit aan te tonen voor het primaire cardiovasculaire eindpunt: het samengesteld eindpunt van het eerste optreden van cardiovasculaire sterfte of van een niet-fataal myocardinfarct (MI) of van een niet-fatale beroerte (3P-MACE). Linagliptine leidde niet tot een verhoging van het risico van het samengestelde eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale beroerte (MACE-3) [hazardratio (HR) = 0,98; (95% BI 0,84; 1,14); p < 0,0001 voor non-inferioriteit], indien toegevoegd aan de standaardzorg bij volwassen patiënten met diabetes type 2 met verhoogd cardiovasculair risico, in vergelijking met glimepiride (zie tabel 6).

Tabel 6 Belangrijke cardiovasculaire voorvallen (MACE) en mortaliteit per behandelingsgroep in het CAROLINA-onderzoek

	Linagliptine 5 mg		Glimepiride (1-4 mg)		Hazard Ratio (95% BI)
	Aantal proefperson en (%)	Incidentie per 1000 PY*	Aantal proefpersonen (%)	Incidentie per 1000 PY*	
Aantal patiënten	3023		3010		
Primaire CV-samengesteld eindpunt (cardiovasculair overlijden, niet-fataal MI, niet-fataal CVA)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Overlijden ongeacht de oorzaak	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
Cardiovasculair overlijden	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Ziekenhuisopname wegens hartfalen	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PY = patiëntjaren

** Test op non-inferioriteit om aan te tonen dat de bovengrens van het 95% BI voor de hazardratio minder is dan 1,3

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Glyxambi in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De snelheid en mate van absorptie van empagliflozine en linagliptine in Glyxambi zijn gelijkwaardig aan de biologische beschikbaarheid van empagliflozine en linagliptine bij toediening als individuele tabletten. De farmacokinetiek van empagliflozine en linagliptine als afzonderlijk gebruikte middelen is uitgebreid gekarakteriseerd bij gezonde proefpersonen en patiënten met diabetes type 2. De farmacokinetiek was bij gezonde proefpersonen en bij patiënten met diabetes type 2 over het algemeen vergelijkbaar.

Glyxambi liet een vergelijkbaar voedsel-effect zien als de individuele werkzame stoffen. De tabletten kunnen daarom met of zonder voedsel worden ingenomen.

Empagliflozine

Absorptie

Na orale toediening werd empagliflozine snel geabsorbeerd met piekplasmaconcentraties optredend na een mediane t_{max} van 1,5 uur postdosis. Daarna nam de plasmaconcentratie op bifasische wijze af met een snelle distributiefase en een relatief langzame terminale fase. De gemiddelde plasma-oppervlakte-onder-de-concentratiecurve (AUC) en C_{max} tijdens steady state waren 1870 nmol.uur en 259 nmol/l met empagliflozine 10 mg en 4740 nmol.uur en 687 nmol/l met empagliflozine 25 mg eenmaal daags. Systemische blootstelling aan empagliflozine nam op dosisproportionele wijze toe. De farmacokinetische parameters van de enkelvoudige dosis en steady state van empagliflozine waren vergelijkbaar en suggereren een lineaire farmacokinetiek in de tijd. Toediening van empagliflozine 25 mg na inname van een maaltijd met een hoog vet- en caloriegehalte resulteerde in een licht verlaagde blootstelling; de AUC nam af met ongeveer 16% en C_{max} met ongeveer 37% vergeleken met de nuchtere toestand. Het waargenomen effect van voedsel op de farmacokinetiek van empagliflozine werd niet als klinisch relevant beschouwd en empagliflozine kan

worden toegediend met of zonder voedsel.

Distributie

Het schijnbare distributievolume tijdens steady state werd geschat op 73,8 l gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse. Na toediening van een orale [¹⁴C]-empagliflozineoplossing aan gezonde vrijwilligers was de verdeling naar de rode bloedcellen ongeveer 37% en de plasma-eiwitbinding 86%.

Biotransformatie

Er werden geen belangrijke metabolieten van empagliflozine aangetroffen in menselijk plasma en de meest voorkomende metabolieten waren drie glucuronideconjugaten (2-, 3- en 6-O-glucuronide). Systemische blootstelling van elke metaboliet was minder dan 10% van het totale geneesmiddelgerelateerde materiaal. *In-vitro*-studies suggereren dat de primaire route van de metabolisering van empagliflozine bij de mens glucuronidering is door de uridine-5'-difosfoglucuronosyltransferases UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 en UGT1A9.

Eliminatie

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse werd de schijnbare terminale eliminatiehalfwaardetijd van empagliflozine geschat op 12,4 uur en de schijnbare orale klaring was 10,6 l/uur. De variabiliteit tussen proefpersonen en de residuele variabiliteit voor klaring van oraal ingenomen empagliflozine waren respectievelijk 39,1% en 35,8%. Met eenmaaldaagse dosering werden steady-state-plasmaconcentraties van empagliflozine bereikt bij de vijfde dosis. In overeenstemming met de halfwaardetijd werd met betrekking tot de plasma-AUC tijdens de steady-state-fase tot 22% accumulatie waargenomen.

Na toediening van een orale dosis [¹⁴C]-empagliflozineoplossing aan gezonde vrijwilligers werd ongeveer 96% van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit geëlimineerd in de feces (41%) of de urine (54%). Het grootste deel van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit teruggevonden in de feces was onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel en ongeveer de helft van de geneesmiddelgerelateerde radioactiviteit uitgescheiden in de urine was onveranderd oorspronkelijk geneesmiddel.

Linagliptine

Absorptie

Na orale toediening van een dosis van 5 mg aan gezonde vrijwilligers of patiënten werd linagliptine snel geabsorbeerd, met piekplasmaconcentraties (mediane T_{max}) 1,5 uur postdosis.

Na eenmaaldaagse toediening van 5 mg linagliptine worden bij de derde dosis steady-state-plasmaconcentraties bereikt. De plasma-AUC van linagliptine nam ongeveer 33% toe na doses van 5 mg bij steady state vergeleken met de eerste dosis. De intrasubject- en intersubject-variatiecoëfficiënten voor de AUC van linagliptine waren klein (respectievelijk 12,6% en 28,5%). Als gevolg van de concentratieafhankelijke binding van linagliptine aan DPP-4 is de farmacokinetiek van linagliptine, gebaseerd op de totale blootstelling, niet lineair; de totale plasma-AUC van linagliptine nam juist op een minder dan dosisproportionele wijze toe, terwijl de ongebonden AUC ruwweg op dosisproportionele wijze toeneemt.

De absolute biologische beschikbaarheid van linagliptine is ongeveer 30%. Gelijktijdige toediening van een vetrijke maaltijd en linagliptine verlengde de tijd tot het bereiken van C_{max} met 2 uur en verlaagde C_{max} met 15%, maar er werd geen invloed op de $AUC_{0-72 \text{ uur}}$ gezien. Er wordt geen klinisch relevant effect op wijzigingen in C_{max} en T_{max} verwacht; linagliptine kan dus worden toegediend met of zonder voedsel.

De steady-state-plasma-AUC_{τ,ss} en C_{max,ss}-concentraties van linagliptine waren 153 nmol*uur/l en 12,9 nmol/l voor linagliptine 5 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen.

Distributie

Vanwege weefselbinding is het gemiddelde schijnbare distributievolume bij steady state na een enkelvoudige dosis van 5 mg linagliptine via intraveneuze toediening aan gezonde proefpersonen ongeveer 1110 liter. Dit betekent dat linagliptine uitgebreid wordt verspreid over de weefsels. De plasma-eiwitbinding van linagliptine is concentratieafhankelijk en daalt van circa 99% bij 1 nmol/l tot 75-89% bij ≥ 30 nmol/l, een weerspiegeling van de verzadiging van binding aan DPP-4 bij een toenemende concentratie van linagliptine. Bij hoge concentraties, waarbij DPP-4 volledig verzadigd is, bond 70-80% van de linagliptine aan andere plasma-eiwitten dan DPP-4, en 30-20% was ongebonden in plasma.

Biotransformatie

Na een orale dosis van 10 mg [¹⁴C]-linagliptine werd circa 5% van de radioactiviteit in de urine uitgescheiden. Metabolisering speelt een ondergeschikte rol in de eliminatie van linagliptine. Er werd één belangrijke metaboliet gevonden met een relatieve blootstelling van 13,3% van linagliptine bij steady state, die farmacologisch inactief bleek te zijn en dus niet bijdraagt aan de remmende activiteit van linagliptine op plasma-DPP-4.

Eliminatie

De plasmaconcentraties van linagliptine dalen trifasisch met een lange terminale halfwaardetijd (terminale halfwaardetijd voor linagliptine meer dan 100 uur) die voornamelijk verband houdt met de verzadigbare, sterke binding van linagliptine aan DPP-4 en die niet bijdraagt aan accumulatie van het geneesmiddel. De effectieve halfwaardetijd voor accumulatie van linagliptine, bepaald aan de hand van orale toediening van meervoudige doses van 5 mg linagliptine, is ongeveer 12 uur.

Na toediening van een orale dosis [¹⁴C]-linagliptine aan gezonde proefpersonen werd ongeveer 85% van de toegediende radioactiviteit binnen 4 dagen na toediening geëlimineerd in de feces (80%) of de urine (5%). Renale klaring bij steady state was ongeveer 70 ml/min.

Nierinsufficiëntie

Empagliflozine

Bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 - < 90 ml/min/1,73 m²) en patiënten met nierfalen of terminale nierziekte (ESRD) steeg de AUC van empagliflozine met respectievelijk ongeveer 18%, 20%, 66% en 48% in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. De piekplasmaspiegels van empagliflozine waren vergelijkbaar bij patiënten met matige nierinsufficiëntie en nierfalen/terminale nierziekte in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De piekplasmaspiegels van empagliflozine waren ruwweg 20% hoger bij patiënten met lichte en ernstige nierinsufficiëntie in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. De populatiefarmacokinetische analyse toonde aan dat de schijnbare klaring van oraal ingenomen empagliflozine daalde met een daling van de eGFR leidend tot een toename van de blootstelling aan het geneesmiddel (zie rubriek 4.2).

Linagliptine

In een open-labelonderzoek met meermalige doses werd de farmacokinetiek van linagliptine (5 mg) bij patiënten met verschillende stadia van chronische nierinsufficiëntie vergeleken met die van controlepersonen met een normale nierfunctie. De studie omvatte patiënten met nierinsufficiëntie, ingedeeld op basis van de creatinineklaring: licht (50 tot < 80 ml/min), matig (30 tot < 50 ml/min) en ernstig (< 30 ml/min) nierinsufficiënte patiënten en dialyse-afhankelijke patiënten met terminale nierziekte (ESRD). Daarnaast werden patiënten met T2DM en ernstige nierinsufficiëntie (< 30 ml/min) vergeleken met patiënten met T2DM en een normale nierfunctie.

Onder steady-state omstandigheden was de blootstelling aan linagliptine bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen. Bij matige nierinsufficiëntie werd een matige toename in de blootstelling gezien van ongeveer 1,7 maal die van de controlegroep. Blootstelling bij patiënten met T2DM en ernstig verminderde nierfunctie was ongeveer 1,4-voudig verhoogd vergeleken met patiënten met T2DM en een normale nierfunctie. Steady-state voorspellingen voor de AUC van linagliptine bij patiënten met ESRD duiden op een blootstelling vergelijkbaar met die van patiënten met matige of ernstige nierinsufficiëntie. Daarnaast wordt niet verwacht dat linagliptine in een therapeutisch significante mate wordt geëlimineerd door hemodialyse of peritoneale dialyse (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

Empagliflozine

Bij proefpersonen met lichte, matige en ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-classificatie) steeg de AUC en C_{max} van empagliflozine (AUC met 23%, 47% en 75% en de C_{max} met 4%, 23% en 48%) vergeleken met controlepersonen met een normale leverfunctie (zie rubriek 4.2).

Linagliptine

Na toediening van meervoudige doses van 5 mg linagliptine bij niet-diabetische patiënten met lichte, matige en ernstige leverinsufficiëntie (volgens de Child-Pugh classificatie) waren de gemiddelde AUC en C_{max} van linagliptine vergelijkbaar met die bij gezonde personen.

Body mass index (BMI)

Aanpassing van de dosering van Glyxambi op basis van body mass index is niet nodig. Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse had body mass index geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van empagliflozine of linagliptine.

Geslacht

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse had geslacht geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van empagliflozine of linagliptine.

Etniciteit

In de populatiefarmacokinetische analyse en speciale fase I-studies werd geen klinisch relevant verschil gezien in de farmacokinetiek van empagliflozine en linagliptine.

Ouderen

Gebaseerd op de populatiefarmacokinetische analyse had leeftijd geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van empagliflozine of linagliptine. Oudere proefpersonen (65 tot 80 jaar) hadden vergelijkbare plasmaconcentraties van linagliptine vergeleken met jongere proefpersonen.

Pediatrie patiënten

Empagliflozine

In een pediatrie fase I-studie werden de farmacokinetiek en farmacodynamiek van empagliflozine (5 mg, 10 mg en 25 mg) onderzocht bij kinderen en adolescenten van 10 tot 18 jaar met diabetes mellitus type 2. De waargenomen farmacokinetische en farmacodynamische responsen kwamen overeen met die bij volwassen patiënten werden waargenomen.

Linagliptine

In een pediatrie fase II-studie werden de farmacokinetiek en farmacodynamiek van 1 mg en 5 mg linagliptine onderzocht bij kinderen en adolescenten van 10 tot 18 jaar met diabetes mellitus type 2. De waargenomen farmacokinetische en farmacodynamische responsen kwamen overeen met die bij volwassen patiënten werden waargenomen. Linagliptine 5 mg was superieur aan 1 mg wat betreft DPP

4-remming bij de dalconcentratie (72% vs. 32%, $p = 0,0050$) en liet een numeriek grotere afname zien wat betreft de gecorrigeerde gemiddelde verandering vanaf baseline in HbA_{1c} (-0,63% vs. -0,48%, n.s.). Gezien de beperkte dataset dienen de gegevens met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd.

Geneesmiddelinteracties

Er zijn geen geneesmiddelinteractiestudies uitgevoerd met Glyxambi en andere geneesmiddelen; dergelijke studies zijn echter wel verricht met de individuele werkzame bestanddelen.

In-vitro-beoordeling van empagliflozine

Uit *in-vitro*-studies blijkt dat empagliflozine de CYP450-isovormen niet remt, inactieveert of induceert. Empagliflozine remt UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 of UGT2B7 niet.

Geneesmiddeleninteracties tussen de belangrijkste CYP450- en UGT-isovormen met empagliflozine en gelijktijdig toegediende substraten van deze enzymen worden daarom onwaarschijnlijk geacht.

In-vitro-gegevens suggereren dat de primaire route van metabolisering van empagliflozine bij mensen glucuronidering is door uridine-5'-difosfoglucuronosyltransferases UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 en UGT2B7.

Empagliflozine is een substraat van de humane opnametransporters OAT3, OATP1B1 en OATP1B3, maar niet van organische aniontransporter 1 (OAT1) en organische kationtransporter 2 (OCT2). Empagliflozine is een substraat van P-glycoproteïne (P-gp) en borstkankerresistentieproteïne (BCRP).

Empagliflozine remt P-gp niet bij therapeutische doses. Op basis van *in-vitro*-studies wordt het onwaarschijnlijk geacht dat empagliflozine interacties veroorzaakt met geneesmiddelen die P-gp-substraten zijn. Gelijktijdige toediening van digoxine, een P-gp-substraat, met empagliflozine resulteerde in een toename met 6% van de AUC en een toename met 14% van de C_{max} van digoxine. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd.

Empagliflozine remt *in vitro* bij klinisch relevante plasmaconcentraties geen humane opnametransporters zoals OAT3, OATP1B1 en OATP1B3 en daarom worden geneesmiddeleninteracties met substraten van deze opnametransporters onwaarschijnlijk geacht.

In-vitro-beoordeling van linagliptine

Linagliptine was een substraat voor OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- en OCTN2, wat wijst op een mogelijke OATP8-gemedieerde leveropname, OCT2-gemedieerde nieropname en OAT4-, OCTN1- en OCTN2-gemedieerde renale uitscheiding en reabsorptie van linagliptine *in vivo*. OATP2-, OATP8-, OCTN1-, OCT1- en OATP2-activiteiten werden licht tot zwak geremd door linagliptine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er werden algemene toxiciteitsstudies bij ratten tot 13 weken uitgevoerd met de combinatie van empagliflozine en linagliptine.

Focale gebieden van hepatocellulaire necrose werden gevonden in de combinatiegroepen bij $\geq 15 : 30$ mg/kg linagliptine : empagliflozine (3,8 maal de klinische blootstelling voor linagliptine en 7,8 maal de klinische blootstelling voor empagliflozine) alsmede in de groep die alleen met empagliflozine behandeld werd, maar niet in de controlegroep. De klinische relevantie van deze bevinding is nog onzeker.

Bij blootstellingen die voldoende hoger boven de blootstelling na therapeutische doses bij de mens liggen, was de combinatie empagliflozine en linagliptine niet teratogeen en liet geen maternale toxiciteit zien. Er werden geen bijwerkingen op nierontwikkeling waargenomen na toediening van empagliflozine alleen, linagliptine alleen of na toediening van de combinatie.

Empagliflozine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling.

In langetermijntoxiciteitsstudies bij knaagdieren en honden werden tekenen van toxiciteit waargenomen bij blootstellingen hoger of gelijk aan 10 maal de klinische dosis van empagliflozine. De meeste toxiciteit was consistent met secundaire farmacologie wat betreft glucoseverlies via de urine en verstoring van de elektrolytenbalans, waaronder verminderd lichaamsgewicht en lichaamsvet, verhoogde voedselconsumptie, diarree, uitdroging, verlaagd serumglucose en verhogingen van andere serumparameters gerelateerd aan verhoogd eiwitmetabolisme en gluconeogenese, urineveranderingen zoals polyurie en glucosurie, en microscopische veranderingen waaronder mineralisatie in de nieren en sommige weke delen en vasculaire weefsels. Microscopisch bewijs van de effecten van overmatige farmacologie op de nieren waargenomen bij sommige soorten omvatte tubulaire dilatatie en mineralisatie in de tubuli en het bekken bij ongeveer 4 maal de klinische AUC-blootstelling van empagliflozine geassocieerd met de dosis van 25 mg.

In een 2 jaar durende carcinogeniteitsstudie gaf empagliflozine geen verhoging van de incidentie van tumoren bij vrouwelijke ratten tot de hoogste dosis van 700 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 72 maal de maximale klinische AUC-blootstelling aan empagliflozine. Bij mannelijke ratten werden behandelinggerelateerde goedaardige proliferatieve vasculaire laesies (hemangiomen) van de mesenteriale lymfeknoop waargenomen bij de hoogste doses, maar niet bij 300 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 26 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Er werden bij ratten interstitiële cel tumoren in de testes waargenomen met een hogere incidentie bij 300 mg/kg/dag en hoger, maar niet bij 100 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 18 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Beide tumoren komen vaak voor bij ratten en het is onwaarschijnlijk dat ze relevant zijn voor mensen.

Empagliflozine zorgde niet voor een verhoogde incidentie van tumoren in vrouwelijke muizen bij doses tot 1000 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 62 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Empagliflozine induceerde niertumoren bij mannelijke muizen bij 1000 mg/kg/dag, maar niet bij 300 mg/kg/dag, wat overeenkomt met ongeveer 11 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Het werkingsmechanisme voor deze tumoren is afhankelijk van de natuurlijke aanleg van de mannelijke muis voor renale pathologie en een metabolische route die niet voorkomt bij mensen. De niertumoren bij mannelijke muizen worden als niet relevant voor de mens beschouwd.

Bij blootstellingen die voldoende hoger zijn dan de blootstelling bij de mens na therapeutische doses, had empagliflozine geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling. Empagliflozine toegediend tijdens de periode van organogenese was niet teratogeen. Alleen bij toxische doses voor de moeder veroorzaakte empagliflozine ook gebogen botten in de ledematen bij ratten en toegenomen embryofaetale verlies bij konijnen.

In pre- en postnatale toxiciteitsstudies met empagliflozine bij ratten werd een verminderde gewichtstoename van de nakomelingen waargenomen bij blootstellingen van de moeder aan ongeveer 4 maal de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. Een dergelijk effect werd niet gezien bij een systemische blootstelling die gelijk is aan de maximale klinische blootstelling aan empagliflozine. De relevantie van deze bevinding voor de mens is onduidelijk.

In een studie naar juveniele toxiciteit bij ratten, waarbij empagliflozine toegediend werd vanaf postnatale dag 21 tot postnatale dag 90, werd onschadelijke, minimale tot lichte renale tubulaire en bekkendilatatie pas gezien bij 100 mg/kg/dag, wat ongeveer 11 maal de maximale klinische dosis van 25 mg is. Deze bevindingen waren afwezig na een 13 weken durende, geneesmiddelvrije periode.

Linagliptine

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, genotoxiciteit, vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling.

In langetermijntoxiciteitsstudies bij knaagdieren en Cynomolgusapen werden tekenen van toxiciteit waargenomen bij blootstellingen hoger dan 300 maal de klinische dosis van linagliptine.

Lever, nieren en maag-darmkanaal zijn de belangrijkste doelorganen van toxiciteit bij muizen en ratten. Effecten op voortplantingsorganen, schildklier en de lymfoïde organen werden bij ratten gezien bij meer dan 1500 keer de klinische blootstelling. Er werden sterke pseudoallergische reacties gezien bij honden bij middelhoge doses, die secundair leidden tot cardiovasculaire veranderingen, die als hondspecifiek werden beschouwd. Lever, nieren, maag, voortplantingsorganen, thymus, milt en lymfeklieren waren doelorganen van toxiciteit in Cynomolgusapen bij meer dan 450 keer de klinische blootstelling. Bij meer dan 100 keer de klinische blootstelling bij de mens was maagirritatie de belangrijkste bevinding bij deze apen.

Uit 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoeken met orale toediening bij ratten en muizen bleken geen aanwijzingen van carcinogeniciteit bij ratten of mannelijke muizen. Een significant hogere incidentie van maligne lymfomen uitsluitend bij vrouwtjesmuizen met de hoogste doses (> 200 keer de blootstelling bij de mens) wordt niet als relevant voor de mens beschouwd. Op basis van deze onderzoeken bestaat er geen bezorgdheid omtrent carcinogeniciteit bij de mens.

Linagliptine had bij blootstellingen hoger dan 900 maal de klinische blootstelling geen bijwerkingen op vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling. Linagliptine, toegediend tijdens de periode van organogenese, was niet teratogeen. Alleen bij toxische doses voor de moeder veroorzaakte linagliptine een lichte vertraging van de skeletossificatie bij ratten en een verhoogd embryofoetaal verlies bij konijnen.

In pre- en postnatale toxiciteitsstudies met linagliptine bij ratten werd verminderde gewichtstoename van de nakomelingen waargenomen bij blootstellingen van de moeder aan ongeveer 1500 maal de maximale klinische blootstelling aan linagliptine. Een dergelijk effect werd niet gezien bij een systemische blootstelling van 49 maal de maximale klinische blootstelling aan linagliptine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glyxambi 10 mg/5 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Mannitol (E421)

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)

Maïszetmeel

Copovidon (K-waarde nominaal 28)

Crospovidon (type B)

Talk

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose 2910

Mannitol (E421)

Talk

Titaandioxide (E171)

Macrogol 6000

IJzeroxide geel (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Mannitol (E421)

Gepregelatineerd zetmeel (maïs)

Maïszetmeel

Copovidon (K-waarde nominaal 28)

Crospovidon (type B)

Talk

Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose 2910

Mannitol (E421)

Talk

Titaandioxide (E171)

Macrogol 6000

IJzeroxide rood (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Geperforeerde PVC/PVDC/aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen.

Verpakkingsgrootten van 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173

55216 Ingelheim am Rhein

Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Glyxambi 10 mg/5 mg filmomhulde tabletten

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

Glyxambi 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Duitsland

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glyxambi 10 mg/5 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/linagliptine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg empagliflozine en 5 mg linagliptine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 x 1 filmomhulde tablet
10 x 1 filmomhulde tablet
14 x 1 filmomhulde tablet
28 x 1 filmomhulde tablet
30 x 1 filmomhulde tablet
60 x 1 filmomhulde tablet
70 x 1 filmomhulde tablet
90 x 1 filmomhulde tablet
100 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING (GEPERFOREERD)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glyxambi 10 mg/5 mg tabletten
empagliflozine/linagliptine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glyxambi 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/linagliptine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 25 mg empagliflozine en 5 mg linagliptine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 x 1 filmomhulde tablet
10 x 1 filmomhulde tablet
14 x 1 filmomhulde tablet
28 x 1 filmomhulde tablet
30 x 1 filmomhulde tablet
60 x 1 filmomhulde tablet
70 x 1 filmomhulde tablet
90 x 1 filmomhulde tablet
100 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim International GmbH
D-55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING(geperforeerd)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Glyxambi 25 mg/5 mg tabletten
empagliflozine/linagliptine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Boehringer Ingelheim

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Glyxambi 10 mg/5 mg filmomhulde tabletten

Glyxambi 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten
empagliflozine/linagliptine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Glyxambi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Glyxambi en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Glyxambi is een geneesmiddel tegen diabetes dat twee werkzame stoffen bevat, empagliflozine en linagliptine:

- Empagliflozine werkt door het blokkeren van een eiwit in de nieren dat natrium-glucose-cotransporter-2 (SGLT2) heet. SGLT2 voorkomt dat glucose in de urine wordt uitgescheiden door glucose weer in de bloedstroom op te nemen op het moment dat bloed in de nieren wordt gefilterd. Door dit eiwit te blokkeren, zorgt het geneesmiddel ervoor dat glucose (bloedsuiker), natrium (zout) en water via de urine verwijderd wordt. Dit zorgt voor verlaging van het bloedsuikergehalte, dat door uw diabetes type 2 te hoog is.
- Linagliptine werkt op een andere manier, door het mogelijk te maken dat de alvleesklier meer insuline produceert om het bloedglucosegehalte te verlagen. Dat doet het door het eiwit DDP-4 te blokkeren.

Glyxambi wordt aan metformine en/of een sulfonyleureumderivaat (SU) toegevoegd voor de behandeling van diabetes type 2 bij volwassen patiënten van wie de diabetes niet onder controle wordt gebracht door behandeling met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat in combinatie met empagliflozine of door behandeling met metformine en/of een sulfonyleureumderivaat in combinatie met linagliptine.

Glyxambi kan ook als alternatief gebruikt worden voor de aparte tabletten met alleen empagliflozine en alleen linagliptine. Blijf in dit geval niet een van de tabletten apart nemen, als u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is belangrijk dat u doorgaat met uw dieet en bewegingsplan zoals aanbevolen door uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Wat is diabetes type 2?

Diabetes type 2 is een aandoening die ontstaat door zowel uw genen als uw manier van leven. Als u diabetes type 2 heeft, maakt uw alvleesklier mogelijk niet genoeg insuline om de hoeveelheid glucose (bloedsuiker) in uw bloed onder controle te houden en is uw lichaam niet in staat om zijn eigen insuline effectief te gebruiken. Dit resulteert in een hoog suikergehalte in uw bloed dat kan leiden tot medische problemen zoals hartziekte, nierziekte, blindheid en slechte bloedsomloop in uw ledematen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor empagliflozine, linagliptine, een andere SGLT2-remmer (bv. dapagliflozine, canagliflozine), een andere DPP4-remmer (bv. sitagliptine, vildagliptine), of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel inneemt en tijdens de behandeling:

- over wat u kunt doen om uitdroging te voorkomen
- als u ‘diabetes type 1’ heeft (uw lichaam produceert geen insuline). Glyxambi mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes type 1
- als u symptomen krijgt zoals snel gewichtsverlies, misselijkheid of overgeven, buikpijn, overmatige dorst, snelle en diepe ademhaling, verwardheid, ongebruikelijke slaperigheid of vermoeidheid, een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of wanneer uw urine of zweet anders gaat ruiken. Neem dan onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis aangezien deze symptomen een aanwijzing kunnen zijn voor “diabetische ketoacidose” – een zeldzaam maar ernstig, soms levensbedreigend probleem dat kan optreden bij diabetes waarbij er bij laboratoriumtests een verhoogde concentratie van “ketonlichamen” in uw bloed of urine wordt gevonden. Bij langere tijd niet of nauwelijks eten of drinken, overmatig alcoholgebruik, uitdroging of een plotselinge verlaging van de insulinedosering of een grotere behoefte aan insuline als gevolg van grote chirurgische ingrepen of ernstige ziekte kan het risico toenemen dat er diabetische ketoacidose optreedt
- als u een ander middel tegen diabetes inneemt dat ‘sulfonylureumderivaat’ (bv. glicempiride, glipizide) wordt genoemd en/of insuline gebruikt. Om te voorkomen dat uw bloedsuikergehalte te laag wordt, kan uw arts uw dosis van deze middelen verlagen wanneer u deze samen met Glyxambi gebruikt
- als u een aandoening van de alvleesklier heeft of heeft gehad
- als u ernstige nierproblemen heeft. Uw arts kan u vragen een ander geneesmiddel te nemen
- als u 75 jaar of ouder bent, omdat het geneesmiddel ervoor zorgt dat u meer plast. Dit kan invloed hebben op de vochtbalans in uw lichaam en het risico op uitdroging verhogen. Zie rubriek 4 voor mogelijke verschijnselen van uitdroging
- als u 75 jaar of ouder bent, wordt het niet aanbevolen om te beginnen met het innemen van dit geneesmiddel.

Neem contact op met uw arts als u tijdens de behandeling met Glyxambi een of meer van de volgende verschijnselen heeft:

- als u symptomen van acute ontsteking van de alvleesklier heeft, zoals aanhoudende hevige buikpijn. Mogelijke symptomen staan vermeld in rubriek 4: ‘Mogelijke bijwerkingen’. Het kan zijn dat de arts uw behandeling moet aanpassen
- als u moet overgeven of diarree of koorts heeft of als u niet kunt eten of drinken. Deze aandoeningen kunnen uitdroging veroorzaken. Uw arts kan u vragen te stoppen met het innemen van Glyxambi totdat u hersteld bent, om verlies van te veel lichaamsvocht te voorkomen
- als u een ernstige infectie van de nieren of van de urinewegen met koorts heeft. Uw arts kan u vragen te stoppen met het innemen van Glyxambi totdat u hersteld bent
- als u blaarvorming van de huid ervaart kan dit een teken zijn van een aandoening die bulleus

pemfigoïd wordt genoemd. Uw arts kan u vragen met Glyxambi te stoppen.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een combinatie van de symptomen pijn, gevoeligheid, roodheid, of zwelling van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus, met koorts of een algeheel gevoel van onwelzijn. Deze symptomen kunnen wijzen op een zeldzame maar ernstige of zelfs levensbedreigende infectie, genaamd necrotiserende fasciitis van het perineum of fournier-gangreen, dat het weefsel onder de huid beschadigt. Fournier-gangreen dient onmiddellijk te worden behandeld.

Voetverzorging

Net als voor alle diabetespatiënten is het belangrijk voor u om uw voeten regelmatig te controleren en om ieder advies over voetverzorging van uw zorgverlener op te volgen.

Nierfunctie

Voordat u begint met de behandeling met Glyxambi en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling zal uw arts controleren hoe goed uw nieren werken.

Urineglucose

Vanwege de manier waarop dit geneesmiddel werkt, zal uw urine suiker bevatten terwijl u dit geneesmiddel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik door kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het niet is onderzocht bij deze patiënten.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Glyxambi nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Vertel het uw arts met name als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- andere middelen tegen diabetes, zoals insuline of een sulfonylureumderivaat. Uw arts wil mogelijk de dosering van deze andere geneesmiddelen verlagen, om te voorkomen dat uw bloedsuiker te laag wordt
- als u een geneesmiddel gebruikt om water uit uw lichaam te verwijderen (plaspil). Uw arts kan u vragen te stoppen met het innemen van Glyxambi
- geneesmiddelen die een effect kunnen hebben op de afbraak van empagliflozine of linagliptine in uw lichaam zoals rifampicine (een antibioticum dat gebruikt wordt bij de behandeling van tuberculose) of bepaalde geneesmiddelen die gebruikt worden om toevallen (epilepsie) te behandelen (zoals carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne). Het effect van Glyxambi kan hierdoor verminderd zijn.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of Glyxambi schadelijk is voor het ongeboren kind. Uit voorzorg heeft het de voorkeur om Glyxambi niet te gebruiken tijdens de zwangerschap.

Het is niet bekend of de werkzame stoffen in Glyxambi overgaan in de moedermelk. Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft.

Het is niet bekend of Glyxambi een effect heeft op de vruchtbaarheid bij de mens.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Glyxambi heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het innemen van dit geneesmiddel in combinatie met middelen die sulfonylureumderivaten worden genoemd of met insuline kan een te laag bloedglucosegehalte (hypoglykemie) veroorzaken. Dit kan leiden tot symptomen zoals trillen, zweten en veranderingen in het gezichtsvermogen en het kan uw rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden. Rijd niet en gebruik geen

gereedschap of machines als u een van deze symptomen heeft terwijl u Glyxambi gebruikt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

De startdosis is 10 mg empagliflozine plus 5 mg linagliptine eenmaal daags. Voor deze dosis is Glyxambi verkrijgbaar als 10 mg/5 mg filmomhulde tablet.

Uw arts beslist of u uw dosis moet verhogen naar één filmomhulde tablet Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozine plus 5 mg linagliptine) eenmaal daags. Als u al 25 mg empagliflozine en 5 mg linagliptine inneemt als aparte tabletten en u schakelt over naar Glyxambi, dan kunt u direct beginnen met Glyxambi 25 mg/5 mg.

Nierproblemen:

Praat met uw arts als u nierproblemen heeft. Uw arts kan de dosis verlagen of besluiten om een ander geneesmiddel te gebruiken.

Leverstoornissen:

Praat met uw arts als u ernstige leverstoornissen heeft. Glyxambi wordt dan niet aanbevolen en uw arts kan besluiten om een ander geneesmiddel te gebruiken.

Ouderen:

Er is zeer weinig ervaring bij patiënten van 75 jaar of ouder. Er moet niet met een behandeling met Glyxambi worden begonnen bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Hoe neemt u dit geneesmiddel in?

- Slik de tablet in zijn geheel in met water.
- U kunt Glyxambi met of zonder voedsel innemen.
- U kunt de tablet op elk moment van de dag innemen. Probeer hem echter elke dag op dezelfde tijd in te nemen. Dit zal u helpen te onthouden dat u hem in moet nemen.

Uw arts kan Glyxambi samen met een ander middel tegen diabetes voorschrijven. Vergeet niet om alle geneesmiddelen volgens de aanwijzingen van uw arts in te nemen om het beste resultaat te bereiken voor uw gezondheid.

Dieet en lichaamsbeweging kunnen uw lichaam helpen om de bloedsuiker beter te gebruiken. Het is belangrijk om door te gaan met het dieet en de lichaamsbeweging aanbevolen door uw arts terwijl u dit middel gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, neem dan onmiddellijk contact op met een arts of ga direct naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Wat u moet doen als u vergeet een tablet in te nemen, hangt af van hoe lang het duurt voor u uw volgende dosis moet innemen.

- Als het nog 12 uur of langer is tot uw volgende dosis, neem dan Glyxambi in zodra u eraan denkt. Neem dan de volgende dosis op de normale tijd in.
- Als het minder dan 12 uur is tot de volgende dosis, dan moet u de overgeslagen dosis niet meer innemen. Neem dan de volgende dosis op de normale tijd in.
- Neem geen dubbele dosis van dit middel om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit middel zonder eerst advies te vragen aan uw arts. Wanneer u stopt met het innemen van Glyxambi, kan uw bloedsuikergehalte stijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem onmiddellijk contact op met een arts of het dichtstbijzijnde ziekenhuis als u een van de volgende bijwerkingen heeft:

Diabetische ketoacidose, komt zelden voor (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 personen)

Dit zijn de symptomen van diabetische ketoacidose (zie ook rubriek 2, 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?'):

- een verhoogde hoeveelheid 'ketonlichamen' in uw bloed of urine
- snel gewichtsverlies (afvallen)
- misselijkheid of overgeven
- buikpijn
- heel erge dorst
- snelle en diepe ademhaling
- verwardheid
- ongebruikelijke slaperigheid of vermoeidheid
- een zoete geur van uw adem, een zoete of metaalachtige smaak in uw mond of wanneer uw urine of zweet anders gaat ruiken.

Deze symptomen kunnen optreden hoe hoog of hoe laag de bloedsuikerspiegel ook is. Uw arts kan beslissen om tijdelijk of voorgoed te stoppen met uw behandeling met dit geneesmiddel.

Neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de volgende bijwerkingen ondervindt:

Allergische reacties, soms gezien (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen)

Dit middel kan allergische reacties veroorzaken, die ernstig kunnen zijn, waaronder netelroos (galbulten of urticaria) en opzwellen van gezicht, lippen, tong en keel, wat problemen met ademen en slikken kan veroorzaken (angio-oedeem).

Ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), soms gezien

Dit geneesmiddel kan ontsteking van de alvleesklier veroorzaken, wat zich meestal uit als aanhoudende, ernstige buikpijn die naar de rug kan uitstralen, vaak vergezeld van misselijkheid of overgeven. Mogelijk moet de arts uw behandeling aanpassen.

Lage bloedsuiker (hypoglykemie), vaak gezien (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen)

Als u Glyxambi inneemt met een ander geneesmiddel dat een laag bloedsuikergehalte kan veroorzaken, zoals een sulfonylureumderivaat of insuline, dan bestaat de kans op het krijgen van een te laag bloedsuikergehalte (hypoglykemie). De symptomen van een te laag bloedsuikergehalte kunnen zijn:

- trillen, zweten, zich zeer angstig of verward voelen, snelle hartslag
- overmatige honger, hoofdpijn.

Uw arts zal u vertellen hoe u het lage bloedsuikergehalte moet behandelen en wat u moet doen als u een van bovengenoemde symptomen krijgt. Als u symptomen heeft van een laag bloedsuikergehalte, neem dan glucosetabletten in, eet een snack met veel suiker of drink vruchtensap. Meet zo mogelijk uw bloedsuiker en neem rust.

Urineweginfectie, vaak gezien

De symptomen van een urineweginfectie zijn:

- brandend gevoel tijdens het plassen
- urine ziet er troebel uit
- pijn in het bekken of pijn in de middenrug (wanneer nieren geïnfecteerd zijn).

Een drang om te plassen of vaker plassen kan liggen aan de manier waarop dit middel werkt, maar kan ook een symptoom zijn van een urineweginfectie. Als u een toename van dergelijke symptomen opmerkt, moet u ook contact opnemen met uw arts.

Verlies van lichaamsvocht (dehydratie), soms gezien

De symptomen van uitdroging zijn niet specifiek, maar kunnen zijn:

- ongewone dorst
- licht gevoel in het hoofd of duizeligheid bij het opstaan
- flauwvallen of bewustzijnsverlies.

Andere bijwerkingen tijdens het innemen van Glyxambi:

Wordt vaak gezien

- schimmelinfectie van de geslachtsdelen, zoals spruw
- ontstoken neus of keel (nasofaryngitis)
- hoest
- meer plassen dan normaal of vaker moeten plassen
- jeuk
- huiduitslag
- verhoogd bloedenzym amylase
- verhoogd alvleesklierenzym lipase
- dorst.

Wordt soms gezien

- moeite of pijn bij het legen van de blaas
- laboratoriumonderzoek van het bloed kan veranderingen in de hoeveelheid vetten in het bloed, een stijging van de hoeveelheid rode bloedcellen (stijging hematocriet) en veranderingen in verband met de nierfunctie (daling van filtratiesnelheid en verhoging van bloedcreatinine) aantonen.

Wordt zelden gezien

- zweren in de mond.

Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- blaarvorming van de huid (bulleus pemfigoïd)
- necrotiserende fasciitis van het perineum of fournier-gangreen, een ernstige infectie van weke delen van de geslachtsorganen of het gebied tussen de geslachtsdelen en de anus.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V*](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blisterverpakking en de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale voorschriften voor het bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking beschadigd is of tekenen van geknoei vertoont.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn empagliflozine en linagliptine. Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg empagliflozine en 5 mg linagliptine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: mannitol (E421), gepregelatineerd zetmeel (maïs), maïszetmeel, copovidon, crospovidon, talk en magnesiumstearaat.
Filmomhulling: hypromellose, mannitol (E421), talk, titaandioxide (E171), macrogol 6000 en ijzeroxide geel (E172).
- De werkzame stoffen in dit middel zijn empagliflozine en linagliptine. Elke filmomhulde tablet bevat 25 mg empagliflozine en 5 mg linagliptine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: mannitol (E421), gepregelatineerd zetmeel (maïs), maïszetmeel, copovidon, crospovidon, talk en magnesiumstearaat.
Filmomhulling: hypromellose, mannitol (E421), talk, titaandioxide (E171), macrogol 6000 en ijzeroxide rood (E172).

Hoe ziet Glyxambi eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Glyxambi 10 mg/5 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn lichtgeel, driehoekig, plat en afgeschuind. Ze hebben de inscriptie '10/5' aan de ene zijde en het logo van Boehringer Ingelheim aan de andere zijde. Elke zijde van de tablet is 8 mm lang.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmomhulde tabletten (tabletten) zijn lichtroze, driehoekig, plat en afgeschuind. Ze hebben de inscriptie '25/5' aan de ene zijde en het logo van Boehringer Ingelheim aan de andere zijde. Elke zijde van de tablet is 8 mm lang.

Glyxambi is verkrijgbaar in geperforeerde PVC/PVDC/aluminium eenheidsdosisblisterverpakkingen.

De verpakkingsgrootten zijn 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 en 100 x 1 filmomhulde tablet.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.