

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate filmate
Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține empagliflozin 10 mg și linagliptin 5 mg.

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține empagliflozin 25 mg și linagliptin 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6,1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate triunghiulare cu margini rotunjite, cu fețe plate, cu muchii teșite, de culoare galben-deschis. O parte este inscripționată cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim, cealaltă parte este inscripționată cu „10/5” (dimensiuni comprimate: 8 mm pe fiecare parte).

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate triunghiulare cu margini rotunjite, cu fețe plate, cu muchii teșite, de culoare roz-deschis. O parte este inscripționată cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim, cealaltă parte este inscripționată cu „25/5” (dimensiuni comprimate: 8 mm pe fiecare parte).

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Glyxambi, combinație în doză fixă de empagliflozin și linagliptin, este indicat la adulți cu vârsta de 18 ani și peste cu diabet zaharat de tip 2:

- pentru îmbunătățirea controlului glicemic atunci când metformina și/sau sulfonilureea (SU) și una dintre monocomponentele Glyxambi nu oferă un control glicemic adecvat
- atunci când aceștia sunt deja tratați cu combinația liberă de empagliflozin și linagliptin.

(Vezi pct. 4.2, 4.4, 4.5 și 5.1 pentru datele disponibile privind combinațiile studiate)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială recomandată este de un comprimat filmat de Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) o dată pe zi.

La pacienții care tolerează această doză inițială și care necesită un control suplimentar al glicemiei, doza poate fi crescută la un comprimat filmat de Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin plus 5 mg linagliptin) o dată pe zi.

Atunci când Glyxambi este utilizat în asociere cu metformină, administrarea dozei de metformină trebuie continuată.

Atunci când Glyxambi este utilizat în asociere cu o sulfoniluree sau cu insulină, se poate avea în vedere o doză mai mică de sulfoniluree sau de insulină, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

Pacienților care efectuează conversia de la empagliflozin (în doză zilnică de 10 mg sau 25 mg) plus linagliptin (în doză zilnică de 5 mg) la Glyxambi trebuie să li se administreze aceeași doză zilnică de empagliflozin și linagliptin în combinația cu doză fixă ca și pentru comprimatele separate.

Doze omise

Dacă se omite o doză și rămân 12 ore sau mai mult până la doza următoare, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își aduce aminte. Doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită. Dacă se omite o doză și rămân mai puțin de 12 ore până la doza următoare, aceasta trebuie omisă, iar doza următoare trebuie administrată la ora obișnuită. Nu trebuie administrată o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Eficacitatea în ceea ce privește controlul glicemic a empagliflozinului este dependentă de funcția renală. Pentru reducerea riscului cardiovascular în cazul utilizării ca tratament adăugat la terapia standard, trebuie utilizată o doză de empagliflozin 10 mg o dată pe zi la pacienții care prezintă RFGe sub 60 ml/minut și 1,73 m² (vezi Tabelul 1). Întrucât eficacitatea în ceea ce privește reducerea glicemiei a empagliflozinului este scăzută la pacienții cu insuficiență renală moderată și probabil absentă la pacienții cu insuficiență renală severă, în cazul în care este necesar un control glicemic suplimentar, trebuie avută în vedere adăugarea altor medicamente antihiperglicemice. Pentru recomandări privind ajustarea dozei în funcție de RFGe sau ClCr, consultați Tabelul 1.

Tabelul 1: Recomandări privind ajustarea dozei^a

RFGe [ml/min/1,73 m²] sau ClCr [ml/min]	Empagliflozin	Linagliptin
≥60	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. La pacienții care tolerează doza de 10 mg și care necesită control glicemic suplimentar, doza poate fi crescută la 25 mg.	5 mg Nu este necesară ajustarea dozei de linagliptin.
45 până la <60	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. ^b Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin.	
30 până la <45	Se inițiază tratamentul cu doza de 10 mg. ^b Se continuă cu doza de 10 mg la pacienții care iau deja empagliflozin. ^b	
<30	Empagliflozin nu este recomandat.	

^a Vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2

^b pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată
Glyxambi nu trebuie utilizat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (BRST) sau la pacienții cărora li se efectuează hemodializă, întrucât datele care să susțină utilizarea empagliflozinului la acești pacienți sunt insuficiente (vezi pct. 4.4, 5.1 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică moderată.
Expunerea la empagliflozin este crescută la pacienții cu insuficiență hepatică severă și experiența terapeutică la acești pacienți este limitată (vezi pct. 5.2). Prin urmare, Glyxambi nu este recomandat pentru utilizare la această populație.

Vârstnici

Nu este necesară nicio ajustare a dozei în funcție de vârstă. Cu toate acestea, funcția renală și riscul de depleție volemică trebuie avute în vedere la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4 și 4.8). Pe baza experienței foarte limitate la pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, inițierea tratamentului cu Glyxambi nu este recomandată la această populație (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Glyxambi la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Glyxambi comprimate este indicat pentru administrare orală și poate fi utilizat cu sau fără alimente, în orice moment al zilei, la intervale regulate. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active, la orice alt inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), la orice alt inhibitor al dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Cetoacidoză diabetică

Au fost raportate cazuri rare de cetoacidoză diabetică (CAD), inclusiv cazuri cu risc vital și cu rezultat letal, la pacienți tratați cu inhibitori de SGLT2, inclusiv empagliflozin. Într-o serie de cazuri, natura afecțiunii a fost atipică, cu valori ale glicemiei doar moderat crescute, mai mici de 14 mmol/l (250 mg/dl). Nu se cunoaște dacă CAD are o probabilitate mai mare de apariție în cazul utilizării dozelor mai mari de empagliflozin.

Riscul de CAD trebuie luat în considerare în cazul apariției unor simptome nespecifice cum sunt greață, vărsături, anorexie, durere abdominală, sete excesivă, dificultăți de respirație, confuzie, fatigabilitate neobișnuită sau somnolență. Pacienții trebuie să fie evaluați pentru depistarea cetoacidozei imediat ce apar aceste simptome, indiferent de valorile glicemiei.

La pacienții unde se suspectează sau este diagnosticată prezența CAD, tratamentul cu empagliflozin trebuie întrerupt imediat.

Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care au fost spitalizați pentru intervenții chirurgicale majore sau afecțiuni medicale acute grave. La acești pacienți se recomandă monitorizarea cetonelor. Se preferă măsurarea valorii cetonelor din sânge, față de valoarea din urină. Tratamentul cu empagliflozin poate fi reînceput când valorile cetonelor s-au normalizat și starea pacientului a fost stabilizată.

Înainte de a iniția tratamentul cu empagliflozin, trebuie luați în considerare acei factori din antecedentele pacientului care pot predispuce la cetoacidoză.

Pacienții care pot prezenta un risc crescut de CAD includ pacienții cu rezervă funcțională scăzută a celulelor beta (de exemplu pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu o valoare scăzută a peptidei C sau diabet autoimun cu evoluție lentă la adulți (LADA) sau pacienți cu antecedente de pancreatită), pacienții cu afecțiuni care duc la aport alimentar redus sau deshidratare severă, pacienții la care se reduc dozele de insulină și pacienții cu o creștere a cererii de insulină din cauza afecțiunilor acute, a intervențiilor chirurgicale sau a abuzului de alcool etilic. Inhibitorii de SGLT2 trebuie utilizați cu precauție la acești pacienți.

Nu se recomandă reluarea tratamentului cu inhibitor de SGLT2 la pacienții care au antecedente de CAD dezvoltată în timpul tratamentului cu inhibitor de SGLT2 decât dacă a fost identificat și rezolvat un alt factor precipitant evident.

Glyxambi nu trebuie utilizat pentru tratarea pacienților cu diabet zaharat de tip 1. Datele provenite dintr-un program de studii clinice privind diabetul zaharat de tip 1 au arătat o creștere a incidenței CAD, care apare frecvent la pacienții cărora li se administrează empagliflozin 10 mg și 25 mg ca adjuvant la insulină, comparativ cu placebo.

Insuficiență renală

La pacienții cu RFGe sub 60 ml/min/1,73 m² sau ClCr < 60 ml/min, doza zilnică de empagliflozin/linagliptin este limitată la 10 mg/5 mg (vezi pct. 4.2). Administrarea de empagliflozin/linagliptin nu este recomandată atunci când valorile RFGe se situează sub 30 ml/min/1,73 m² sau valorile ClCr se situează sub 30 ml/min. Empagliflozin/linagliptin nu trebuie utilizat la pacienții cu BRST sau la pacienții cărora li se efectuează dializă. Datele care să susțină utilizarea la acești pacienți sunt insuficiente (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

Monitorizarea funcției renale

Evaluarea funcției renale se recomandă după cum urmează:

- înainte de începerea tratamentului cu empagliflozin/linagliptin și periodic în timpul tratamentului, respectiv, cel puțin anual (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).
- înainte de începerea tratamentului concomitent cu orice medicament care poate avea impact negativ asupra funcției renale.

Leziuni hepatice

Cazuri de leziuni hepatice au fost raportate atunci când s-a administrat empagliflozin în cadrul studiilor clinice. Nu s-a stabilit o relație de cauzalitate între empagliflozin și leziunea hepatică.

Valori crescute ale hematocritului

Creșterea valorilor hematocritului a fost observată în cazul tratamentului cu empagliflozin (vezi pct. 4.8).

Boală renală cronică

Există experiență cu empagliflozin în tratamentul diabetului zaharat la pacienți cu boală renală cronică (RFG_e ≥30 ml/minut/1,73 m²) atât însoțită de albuminurie, cât și fără albuminurie. Pacienții cu albuminurie pot avea un beneficiu mai mare în urma tratamentului cu empagliflozin.

Risc de depleție volemică

Pe baza modului de acțiune al inhibitorilor SGLT2, diureza osmotică asociată cu glicozuria terapeutică poate duce la o scădere moderată a tensiunii arteriale (vezi pct. 5.1). Prin urmare, se impune prudență la pacienții la care scăderea tensiunii arteriale indusă de empagliflozin poate prezenta un risc, cum sunt pacienții cu boală cardiovasculară cunoscută, pacienții cu tratament antihipertensiv (de exemplu tiazidă și diuretice de ansă, vezi și pct. 4.5) și antecedente de hipotensiune arterială și pacienții cu vârsta de 75 ani și mai mare.

În cazul în care pacienții cărora li se administrează empagliflozin prezintă afecțiuni care pot duce la pierderi de lichide (de exemplu tulburări gastro-intestinale), se recomandă monitorizarea atentă a volemiei (de exemplu, examen fizic, măsurători ale tensiunii arteriale, analize de laborator, inclusiv determinarea valorii hematocritului) și a electroliților. Până la corectarea pierderii de lichide, se va avea în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu Glyxambi.

Vârstnici

Un risc mai mare de reacții adverse de depleție volemică a fost raportat la pacienți cu vârsta de 75 ani și peste, tratați cu empagliflozin, în special 25 mg/zi (vezi pct. 4.8). Prin urmare, trebuie acordată o atenție specială aportului volemic în cazul administrării concomitente de medicamente care pot determina depleție volemică (de exemplu diuretice, inhibitori ECA). Experiența terapeutică cu Glyxambi este limitată la pacienți cu vârsta > 75 ani și nu există experiență la pacienți cu vârsta de 85 ani și mai mare. Nu se recomandă începerea tratamentului cu Glyxambi la acest grup de pacienți (vezi pct. 4.2).

Infecții ale căilor urinare

În cadrul studiilor clinice cu Glyxambi, incidența infecțiilor căilor urinare a fost, în general, similară între pacienții tratați cu Glyxambi și cei tratați cu empagliflozin sau linagliptin. Frecvențele au fost comparabile cu incidența infecțiilor căilor urinare în cadrul studiilor clinice cu empagliflozin (vezi pct. 4.8).

Într-o analiză cumulativă a studiilor controlate cu placebo, în regim dublu-orb, cu durata cuprinsă între 18 și 24 de săptămâni, frecvența generală a infecțiilor căilor urinare raportate ca evenimente

adverse a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 25 mg și placebo și mai mare la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (vezi pct. 4.8). La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin s-au raportat ulterior punerii pe piață cazuri de infecții complicate ale căilor urinare, inclusiv pielonefrită și urosepsis. Nu au fost raportate cazuri de pielonefrită și urosepsis în studiile clinice la pacienții tratați cu Glyxambi. Cu toate acestea, întreruperea temporară a tratamentului cu Glyxambi trebuie avută în vedere la pacienții cu infecții complicate ale căilor urinare.

Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier)

După punerea pe piață, s-au raportat cazuri de fasceită necrozantă care afectează perineul (afecțiune cunoscută și ca gangrena Fournier) la pacienți de ambele sexe tratați cu inhibitori de SGLT2. Este un eveniment rar, însă grav, care poate pune în pericol viața și care necesită intervenție chirurgicală urgentă și tratament cu antibiotice.

Pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală în cazul în care se confruntă cu o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, eritem sau tumefiere în zona genitală sau perineală, cu febră sau stare generală de rău. Trebuie să se țină cont de faptul că o infecție uro-genitală sau un abces perineal poate fi premergător fasceitei necrozante. În cazul în care există suspiciunea de gangrenă Fournier, se va întrerupe administrarea Glyxambi și se va institui imediat tratament (inclusiv antibiotice și debridare chirurgicală).

Amputații la nivelul membrelor inferioare

A fost observată o creștere a cazurilor de amputație la nivelul membrelor inferioare (în principal a halucelui) în studiile clinice pe termen lung, cu un alt inhibitor al SGLT2. Nu se cunoaște dacă acesta este un efect de clasă. La fel ca în cazul tuturor pacienților diabetici, este important ca pacienții să primească consiliere privind îngrijirea preventivă de rutină a picioarelor.

Insuficiență cardiacă

Experiența cu empagliflozin la pacienții cu clasa NYHA (New York Heart Association - Asociația de Cardiologie din New York) I-II este limitată și nu există experiență în studiile clinice cu empagliflozin la pacienți cu clasa NYHA III-IV. În cadrul studiului EMPA-REG OUTCOME, la 10,1% dintre pacienți s-a raportat insuficiență cardiacă la momentul inițial. Scăderea numărului de decese de etiologie cardiovasculară la acești pacienți a fost similară cu cea înregistrată la populația de studiu totală.

Evaluarea analizelor de laborator ale urinei

Din cauza mecanismului de acțiune al empagliflozin, pacienții care urmează tratament cu Glyxambi vor avea glicozurie pozitivă.

Interferențe cu analiza 1,5-anhidroglucitolului (1,5-AG)

Nu se recomandă monitorizarea controlului glicemiei prin analiza 1,5-AG, întrucât determinările 1,5-AG nu sunt fiabile în ceea ce privește evaluarea controlului glicemiei la pacienții care iau inhibitori ai SGLT2. Se recomandă utilizarea unor metode alternative de monitorizare a controlului glicemiei.

Pancreatită acută

Utilizarea inhibitorilor dipeptidil peptidazei 4 (DPP-4) a fost asociată cu risc de apariție a pancreatitei acute. La pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost observată pancreatita acută. Într-un studiu privind siguranța cardiovasculară și renală (CARMELINA) cu o perioadă de observație mediană de 2,2 ani, pancreatita acută adjudecată a fost raportată la 0,3% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la 0,1% dintre pacienții tratați cu placebo. Pacienții trebuie informați în legătură cu simptomele caracteristice ale pancreatitei acute.

În cazul în care se suspectează pancreatită, tratamentul cu Glyxambi trebuie întrerupt; dacă pancreatita acută este confirmată, tratamentul cu Glyxambi nu trebuie reinițiat. Se recomandă precauție la pacienții cu antecedente de pancreatită.

Pemfigoid bulos

La pacienții cărora li s-a administrat linagliptin a fost observat pemfigoidul bulos. În studiul CARMELINA, pemfigoidul bulos a fost raportat la 0,2% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la niciun pacient tratat cu placebo. Dacă se suspectează pemfigoid bulos, administrarea Glyxambi trebuie întreruptă.

Utilizarea în asociere cu medicamente cunoscute a cauza hipoglicemie

Empagliflozin și linagliptin ca agent terapeutic unic au prezentat o incidență a hipoglicemiei comparabilă cu placebo la utilizarea în monoterapie sau cu alte antidiabetice care nu sunt cunoscute a cauza hipoglicemie (de ex. metformină, tiazolidindione). La utilizarea cu antidiabetice cunoscute a cauza hipoglicemie (de ex. sulfoniluree și/sau insulină), incidența hipoglicemiei cauzată de ambele medicamente a fost crescută (vezi pct. 4.8).

Nu sunt disponibile date cu privire la riscul hipoglicemic al Glyxambi la utilizarea cu insulină și/sau sulfoniluree. De aceea, se recomandă prudență atunci când se utilizează Glyxambi în combinație cu antidiabetice. Poate fi necesară o scădere a dozei de sulfoniluree și/ sau insulină (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Glyxambi și alte medicamente; cu toate acestea, au fost efectuate astfel de studii cu substanțele active individuale. Pe baza rezultatelor studiilor farmacocinetice, nu se recomandă nicio ajustare a dozei de Glyxambi la administrarea concomitentă cu medicamente prescrise în mod frecvent, cu excepția celor menționate mai jos.

Interacțiuni farmacodinamice

Insulină și sulfoniluree

Insulina și sulfonilureele pot crește riscul de hipoglicemie. Prin urmare, atunci când sunt utilizate în asociere cu Glyxambi, poate fi necesară o doză mai mică de insulină sau de sulfoniluree, pentru a reduce riscul de hipoglicemie (vezi pct. 4.2, 4.4 și 4.8).

Diuretice

Empagliflozin poate accentua efectul diuretic al tiazidei și al diureticelor de ansă și poate crește riscul de deshidratare și hipotensiune arterială (vezi pct. 4.4).

Interacțiuni farmacocinetice

Efecte ale altor medicamente asupra empagliflozinului

Empagliflozin se excretă în principal în formă nemodificată. O fracțiune minoră este metabolizată prin intermediul uridin 5'-difosfo glucuronosil transferazelor (UGT); prin urmare, nu se preconizează un efect relevant din punct de vedere clinic al inhibitorilor UGT asupra empagliflozin (vezi pct. 5.2). Efectul inducției UGT (de exemplu inducerea de către rifampicină sau fenitoină) asupra empagliflozinului nu a fost studiat. Administrarea concomitentă de inductori cunoscuți ai enzimelor UGT nu este recomandată din cauza riscului potențial de eficacitate scăzută a empagliflozinului. Dacă trebuie să fie administrat concomitent un inductor al acestor enzime UGT, se recomandă monitorizarea controlului glicemiei, pentru a evalua răspunsul la Glyxambi.

Administrarea concomitentă de empagliflozin și probenecid, un inhibitor al enzimelor UGT și al OAT3, a determinat o creștere cu 26% a concentrațiilor plasmatiche maxime ale empagliflozinului (C_{max}) și cu 53% a ariei de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (ASC). Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Un studiu de interacțiune cu gemfibrozil, un inhibitor in vitro al transportorilor OAT3 și OATP1B1/1B3, a demonstrat o creștere a valorii C_{max} a empagliflozinului cu 15% și a valorii ASC cu 59% în urma administrării concomitentă. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Inhibarea transportorilor OATP1B1/1B3 prin administrarea concomitentă cu rifampicină a determinat o creștere cu 75% a valorii C_{max} și cu 35% a valorii ASC a empagliflozinului. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

Studiile de interacțiune sugerează faptul că farmacocinetica empagliflozinului nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu metformină, glimepiridă, pioglitazonă, sitagliptin, linagliptin, warfarină, verapamil, ramipril, simvastatină, torasemidă și hidroclorotiazidă.

Efecte ale empagliflozinului asupra altor medicamente

Empagliflozinul poate crește excreția renală de litiu și concentrațiile de litiu din sânge pot fi scăzute. Concentrația serică de litiu trebuie monitorizată mai frecvent după începerea administrării empagliflozinului și după modificări ale dozei. Se recomandă ca pacientul să se adreseze medicului care prescrie litiu, în vederea monitorizării concentrației serice de litiu.

Studiile cu privire la interacțiune efectuate la voluntari sănătoși sugerează faptul că empagliflozin nu a avut un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii metforminei, glimepiridei, pioglitazonei, sitagliptinului, linagliptinului, simvastatinei, warfarinei, ramiprilului, digoxinei, diureticelor și contraceptivelor orale.

Efecte ale altor medicamente asupra linagliptin

Administrarea concomitentă de rifampicină a redus expunerea la linagliptin cu 40%, sugerând că eficacitatea linagliptinului poate fi redusă la administrarea în asociere cu un inductor puternic al glicoproteinei P (gp-P) sau al izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450 (CYP), în special dacă acestea sunt administrate pe termen lung (vezi pct. 5.2). Nu a fost studiată administrarea concomitentă cu alți inductori puternici ai gp-P și ai CYP3A4, cum sunt carbamazepină, fenobarbital și fenitoină.

Administrarea concomitentă a unei doze unice orale de linagliptin 5 mg și a unor doze orale repetate de ritonavir 200 mg, un inhibitor puternic al P-glicoproteinei și al CYP3A4, a crescut ASC și C_{max} a linagliptin de aproximativ două ori și, respectiv, de trei ori. Concentrațiile plasmatice ale fracțiunii nelegate, care sunt de obicei sub 1% la doze terapeutice de linagliptin, au crescut de 4-5 ori după administrarea concomitentă cu ritonavir. Simulări de concentrații plasmatice de linagliptin la starea de echilibru, cu sau fără ritonavir, indică faptul că o creștere la expunere nu va fi asociată cu creșterea acumulărilor. Nu s-a considerat că aceste modificări ale farmacocineticii linagliptin sunt relevante clinic. Prin urmare, nu sunt de așteptat interacțiuni relevante clinic cu alți inhibitori ai glicoproteinei P/CYP3A4.

Studiile de interacțiune efectuate la voluntari sănătoși sugerează faptul că farmacocinetica linagliptinului nu a fost influențată de administrarea concomitentă cu metformină și glibenclamidă.

Efecte ale linagliptin asupra altor medicamente

Linagliptin este un competitor slab și prezintă un mecanism de acțiune slab spre moderat de inhibare a izoenzimei CYP a citocromului CYP3A4 dar care nu inhibă alte izoenzime CYP. Nu este un inductor al izoenzimelor CYP. Linagliptin este un substrat al glicoproteinei P și inhibă transportul mediat de glicoproteina P al digoxinei cu potență scăzută.

Linagliptin nu a prezentat efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii metforminei, glibenclamidei, simvastatinei, pioglitazonei, warfarinei, digoxinei, empagliflozinului sau contraceptivelor orale, constituind dovada *in vivo* a unei tendințe reduse de a produce interacțiuni medicamentoase cu substraturi ale izoenzimelor CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteinei P și transportorilor cationici organici (TCO).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea empagliflozinului și linagliptinului la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale au demonstrat faptul că empagliflozin și linagliptin traversează placenta în ultima fază a gestației, dar nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la prima fază de dezvoltare a embrionului cu empagliflozin sau linagliptin (vezi pct. 5.3). Studiile la animale cu empagliflozin au indicat reacții adverse asupra dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Glyxambi în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu sunt disponibile date cu privire la excreția empagliflozinului și linagliptinului în laptele uman. Datele non-clinice la animale au evidențiat excreția empagliflozinului și linagliptinului în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți sau sugari. Glyxambi nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind efectele Glyxambi sau ale substanțelor active individuale asupra fertilității la om. Studiile non-clinice cu empagliflozin și linagliptin ca agenți terapeutici unici nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la fertilitate (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Glyxambi are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia atunci când conduc vehicule și folosesc utilaje, în special atunci când Glyxambi este utilizat în asociere cu alte medicamente antidiabetice cunoscute a cauza hipoglicemie (de exemplu insulină și analogi, sulfoniluree).

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost infecția căilor urinare (7,5% cu Glyxambi empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg și 8,5% cu Glyxambi empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg) (vezi Descrierea reacțiilor adverse selectate). Cele mai grave reacții adverse au fost cetoacidoza (< 0,1%), pancreatita (0,2%), hipersensibilitatea (0,6%) și hipoglicemia (2,4%) (vezi pct. 4.4).

În general, profilul de siguranță al Glyxambi a fost conform cu profilurile de siguranță ale substanțelor active individuale (empagliflozin și linagliptin). Nu au fost identificate reacții adverse suplimentare cu Glyxambi.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse ilustrate în tabelul de mai jos (vezi Tabelul 2) sunt listate pe aparate, sisteme și organe și sunt bazate pe profilurile de siguranță al empagliflozinului și linagliptinului în monoterapie. Categoriile de frecvență sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 2 Lista reacțiilor adverse (MedDRA) din studiile controlate cu placebo și din experiența de după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale căilor urinare ^{1,*} (inclusiv pielonefrită și urosepsis) ⁴
	Frecvente	Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale ^{1,*}
	Frecvente	Nasofaringită ²
	Rare	Fasceită necrozantă care afectează perineul (gangrena Fournier) [#]
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate ²
	Mai puțin frecvente	Angioedem ^{3,4} , urticarie ^{3,4}
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipoglicemie (atunci când se utilizează împreună cu sulfoniluree sau insulină) [*]
	Frecvente	Sete
	Rare	Cetoacidoză diabetică ^{4,#}
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Depleție volemică ^{1,*b}
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Tuse ²
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Constipație
	Mai puțin frecvente	Pancreatită ²
	Rare	Ulcerăție orală ³
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Prurit ¹
	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie ^{3,4}
	Cu frecvență necunoscută	Pemfigoid bulos ^{2,a}
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Diureză crescută ^{1,*}
	Mai puțin frecvente	Disurie ¹
	Foarte rare	Nefrită tubulointerstițială ⁴
Investigații diagnostice	Frecvente	Amilaze crescute ²
	Frecvente	Lipază crescută ²
	Mai puțin frecvente	Hematocrit crescut ^{1,5}
	Mai puțin frecvente	Lipide plasmatiche crescute ^{1,6}
	Mai puțin frecvente	Creșterea creatininei sanguine/Scăderea ratei de filtrare glomerulară ^{1,*}

¹ derivată din experiențele cu empagliflozin

² derivată din experiențele cu linagliptin

³ derivată din experiența după punerea pe piață cu linagliptin

⁴ derivată din experiența după punerea pe piață cu empagliflozin

⁵ Modificările medii față de valoarea inițială ale hematocritului au fost de 3,3% și 4,2% pentru Glyxambi 10 mg/5 mg și respectiv 25 mg/5 mg, comparativ cu 0,2% pentru placebo. În cadrul unui studiu clinic cu empagliflozin, valorile hematocritului au revenit la valorile inițiale după o perioadă de urmărire de 30 de zile după oprirea tratamentului.

⁶ Creșterile procentuale medii față de valoarea inițială pentru Glyxambi 10 mg/5 mg și 25 mg/5 mg comparativ cu placebo, respectiv, au fost pentru colesterolul total de 3,2% și 4,6% comparativ cu 0,5%; pentru HDL-colesterol de 8,5% și 6,2% comparativ cu 0,4%; pentru LDL-colesterol de 5,8% și 11,0% comparativ cu 3,3%; pentru trigliceride de -0,5% și 3,3% comparativ cu 6,4%.

^a În studiul CARMELINA (vezi pct. 5.1), pemfigoidul bulos a fost raportat la 0,2% dintre pacienții tratați cu linagliptin și la niciun pacient tratat cu placebo.

^b Datele cumulate din studiile clinice cu empagliflozin efectuate la pacienți cu insuficiență cardiacă (în care jumătate dintre pacienți aveau diabet zaharat de tip 2) au evidențiat o frecvență mai crescută a depleției volemice („foarte frecvente”: 11,4% pentru empagliflozin comparativ cu 9,7% pentru placebo).

[#] vezi pct. 4.4

^{*} vezi subpunctul de mai jos pentru informații suplimentare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

În studiile clinice cumulate cu Glyxambi la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și un control inadecvat al glicemiei prin tratamentul de fond cu metformină, frecvența evenimentelor hipoglicemice raportate a fost de 2,4%. Incidența evenimentelor hipoglicemice a fost mică (< 1,5%). Nu a existat nicio diferență notabilă a incidenței la pacienții tratați cu doze diferite de Glyxambi, comparativ cu tratamentul cu empagliflozin sau linagliptin.

Un pacient căruia i s-a administrat Glyxambi a prezentat (conform investigatorului) un eveniment hipoglicemic major (definit ca eveniment care necesită asistență) în studiile controlate cu substanță activă sau cu placebo (frecvență generală 0,1%).

Pe baza experienței cu empagliflozin și linagliptin, este preconizată o creștere a riscului de hipoglicemie în cazul tratamentului concomitent cu insulină și/sau sulfoniluree (vezi pct. 4.4 și informațiile de mai jos).

Hipoglicemia asociată cu empagliflozin

Frecvența hipoglicemiei a depins de tratamentul de fond administrat în studiile respective și a fost similară pentru empagliflozin și placebo în monoterapie, ca tratament suplimentar la metformină și ca tratament suplimentar la pioglitazonă +/- metformină. Frecvența pacienților cu hipoglicemie a fost crescută la pacienții tratați cu empagliflozin comparativ cu placebo atunci când administrarea s-a efectuat suplimentar la tratamentul cu metformină plus sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 16,1%, empagliflozin 25 mg: 11,5%, placebo: 8,4%), suplimentar la tratamentul de fond cu insulină +/- metformină și +/- sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 19,5%, empagliflozin 25 mg: 28,4%, placebo: 20,6% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată; empagliflozin 10 mg și 25 mg: 36,1%, placebo 35,3% pe parcursul perioadei de studiu de 78 de săptămâni) și suplimentar la tratamentul cu insulină MDI cu sau fără metformină (empagliflozin 10 mg: 39,8%, empagliflozin 25 mg: 41,3%, placebo: 37,2% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată; empagliflozin 10 mg: 51,1%, empagliflozin 25 mg: 57,7%, placebo: 58% pe parcursul perioadei de studiu de 52 de săptămâni).

Hipoglicemia severă asociată cu empagliflozin (evenimente care au necesitat asistență)

Frecvența pacienților cu hipoglicemie majoră a fost mică (< 1%) și similară pentru empagliflozin și placebo în monoterapie, ca tratament suplimentar la metformină +/- sulfoniluree și ca tratament suplimentar la pioglitazonă +/- metformină.

Frecvența pacienților cu evenimente hipoglicemice severe a fost crescută la pacienții tratați cu empagliflozin comparativ cu placebo atunci când administrarea s-a efectuat suplimentar la tratamentul de fond cu insulină +/- metformină și +/- sulfoniluree (empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo: 0% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată; empagliflozin 10 mg: 0%, empagliflozin 25 mg: 1,3%, placebo 0% pe parcursul perioadei de studiu de 78 de săptămâni) și suplimentar la tratamentul cu insulină MDI cu sau fără metformină (empagliflozin 10 mg: 1,6%, empagliflozin 25 mg: 0,5%, placebo: 1,6% în timpul primelor 18 săptămâni de tratament, atunci când doza de insulină nu a putut fi ajustată și pe parcursul perioadei de studiu de 52 de săptămâni).

Hipoglicemia asociată cu linagliptin

Reacția adversă cea mai frecvent raportată în studiile clinice cu linagliptin a fost hipoglicemia observată în tripla combinație, linagliptin plus metformină plus sulfoniluree (22,9% comparativ cu 14,8% la placebo).

Cazurile de hipoglicemie în studiile controlate cu placebo (10,9%; N = 471) au fost ușoare (80%; N = 384), moderate (16,6%; N = 78) sau severe ca intensitate (1,9%; N = 9).

Infecții ale căilor urinare

În studiile clinice cu Glyxambi, nu a existat nicio diferență notabilă în frecvența infecțiilor căilor urinare la pacienții tratați cu Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5%) comparativ cu pacienții tratați cu empagliflozin și linagliptin. Frecvențele au fost comparabile cu cele raportate în studiile clinice cu empagliflozin (vezi și pct. 4.4).

În studiile cu empagliflozin, frecvența generală a infecțiilor căilor urinare a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 25 mg și placebo (7,0% și 7,2%) și mai mare la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (8,8%). Similar administrării de placebo, infecția căilor urinare a fost raportată mai frecvent în cazul administrării de empagliflozin la pacienți cu antecedente de infecții ale căilor urinare cronice sau recurente. Intensitatea infecțiilor căilor urinare a fost similară cu placebo, în raportările privind intensitatea ușoară, moderată și severă. Infecțiile căilor urinare au fost raportate mai frecvent în cazul pacienților femei cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin comparativ cu placebo, dar nu și în cazul pacienților bărbați.

Candidoză vaginală, vulvovaginită, balanită și alte infecții genitale

În studiile clinice cu Glyxambi, infecțiile genitale la pacienții tratați cu Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5%) au fost raportate mai frecvent decât pentru linagliptin, dar mai puțin frecvent decât pentru empagliflozin. În general, frecvențele pentru Glyxambi au fost comparabile cu cele raportate în studiile clinice cu empagliflozin.

În studiile cu empagliflozin, candidoza vaginală, vulvovaginita, balanita și alte infecții genitale au fost raportate mai frecvent pentru empagliflozin 10 mg (4,0%) și empagliflozin 25 mg (3,9%) comparativ cu placebo (1,0%). Aceste infecții au fost raportate mai frecvent la pacienții femei cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin comparativ cu placebo, iar diferența în ceea ce privește frecvența a fost mai puțin pronunțată la pacienții bărbați. Infecțiile tractului genital au fost ușoare sau moderate ca intensitate; niciuna nu a avut intensitate severă.

Diureză crescută

În studiile clinice cu Glyxambi, diureza crescută la pacienții tratați cu Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4%) a fost raportată mai frecvent decât pentru linagliptin și cu o frecvență similară cu cea pentru empagliflozin. În general, frecvențele pentru Glyxambi au fost comparabile cu cele raportate în studiile clinice cu empagliflozin.

În studiile clinice cu empagliflozin, diureza crescută (incluzând termenii predefiniți polakiurie, poliurie și nicturie) a fost observată cu frecvență mai mare la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 3,5%, empagliflozin 25 mg: 3,3%) comparativ cu placebo (1,4%). În general, diureza crescută a fost de intensitate ușoară sau moderată. Frecvența cazurilor de nicturie raportate a fost comparabilă între placebo și empagliflozin (< 1%).

Depleție volemică

În studiile clinice cu Glyxambi, nu a existat nicio diferență notabilă în frecvența depleției volemice la pacienții tratați cu Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8%) comparativ cu pacienții tratați cu empagliflozin și linagliptin. Frecvențele au fost comparabile cu cele raportate în studiile clinice cu empagliflozin.

În studiile clinice cu empagliflozin, frecvența generală a cazurilor de depleție volemică (incluzând termenii predefiniți de tensiune arterială (măsurată în ambulator) scăzută, tensiune arterială sistolică scăzută, deshidratare, hipotensiune arterială, hipovolemie, hipotensiune arterială ortostatică și sincopă) a fost similară la pacienții cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin (empagliflozin 10 mg: 0,6%, empagliflozin 25 mg: 0,4%) și placebo (0,3%). Frecvența evenimentelor de depleție volemică a fost crescută la pacienții cu vârsta de 75 ani și mai mare cărora li s-a administrat tratament cu empagliflozin 10 mg (2,3%) sau empagliflozin 25 mg (4,3%) comparativ cu placebo (2,1%).

Creșterea creatininei serice/Scăderea ratei de filtrare glomerulară

În cadrul studiilor clinice cu Glyxambi, frecvența pacienților cu creștere a creatininei serice (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0%) și cu scădere a ratei de filtrare glomerulară (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4%; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6%) a fost comparabilă cu incidențele raportate în cadrul studiilor clinice cu empagliflozin.

În cadrul studiilor clinice cu empagliflozin, frecvența globală a pacienților cu creștere a creatininei serice și scădere a ratei de filtrare glomerulară a fost similară în grupurile cu empagliflozin și placebo (creșterea creatininei sanguine: empagliflozin 10 mg 0,6%, empagliflozin 25 mg 0,1%, placebo 0,5%; scăderea ratei de filtrare glomerulară: empagliflozin 10 mg 0,1%, empagliflozin 25 mg 0%, placebo 0,3%).

Vârșnici

În cadrul studiilor clinice, 19 pacienți cu vârsta de 75 ani sau peste au fost tratați cu Glyxambi. Niciun pacient nu a avut vârsta mai mare de 85 ani. Profilul de siguranță al Glyxambi nu a fost diferit la vârșnici. Pe baza experienței cu empagliflozin, pacienții vârșnici ar putea prezenta un risc crescut de depleție volemică (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Simptome

În cadrul studiilor clinice controlate, dozele unice de empagliflozin de până la 800 mg (echivalent cu valori de 32 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) la voluntari sănătoși și dozele zilnice multiple de empagliflozin de până la 100 mg (care corespund unor valori de 4 ori mai mari decât doza zilnică maximă recomandată) la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 nu au evidențiat semne de toxicitate. Empagliflozin a crescut glicozuria, ceea ce a dus la o creștere a volumului urinar. Creșterea observată a volumului urinar nu a fost dependentă de doză. Nu există experiență privind administrarea de doze mai mari de 800 mg la om.

În studii clinice controlate la subiecți sănătoși, administrarea de doze unice de linagliptin de până la 600 mg (echivalentul a 120 doze recomandate) a fost în general bine tolerată. Nu există experiență privind administrarea de doze mai mari de 600 mg la om.

Tratament

În cazul unui supradozaj, se recomandă utilizarea măsurilor generale de susținere, de exemplu eliminarea materialelor neabsorbite din tractul gastro-intestinal, asigurarea unei monitorizări clinice și inițierea măsurilor clinice, după cum este necesar.

Nu a fost studiată eliminarea empagliflozinului prin hemodializă. Nu se anticipează ca linagliptin să fie eliminat într-un procent semnificativ din punct de vedere terapeutic prin hemodializă sau dializă peritoneală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, combinații de medicamente hipoglicemiante, codul ATC: A10BD19

Mecanism de acțiune

Glyxambi combină două medicamente antihiperglicemiante cu mecanisme de acțiune complementare, pentru a îmbunătăți controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: empagliflozin, un inhibitor al co-transportorului 2 de sodiu-glucoză (SGLT2), și linagliptin, un inhibitor al DPP-4.

Empagliflozin

Empagliflozin este un inhibitor competitiv reversibil, cu potență crescută (CI_{50} de 1,3 nmol) și selectiv al SGLT2. Empagliflozin nu inhibă alți transportori de glucoză importanți pentru transportul glucozei în țesuturile periferice și este de 5000 de ori mai selectiv pentru SGLT2 comparativ cu SGLT1, principalul transportor responsabil pentru absorbția glucozei în intestin.

SGLT2 este foarte bine reprezentat la nivel renal, în timp ce reprezentarea în alte țesuturi este absentă sau foarte redusă. Acesta este responsabil, în calitate de transportor predominant, de reabsorbția glucozei din filtratul glomerular înapoi în circulație. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie, o cantitate mai mare de glucoză este filtrată și reabsorbită.

Empagliflozin ameliorează controlul glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 prin scăderea reabsorbției glucozei la nivel renal. Cantitatea de glucoză eliminată de către rinichi prin intermediul acestui mecanism glicozuric depinde de glicemie și de RFG. Inhibarea SGLT2 la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și hiperglicemie duce la glicozurie excesivă. În plus, inițierea tratamentului cu empagliflozin determină creșterea excreției de sodiu, ceea ce duce la diureză osmotică și reducerea volumului intravascular.

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, glicozuria a crescut imediat după administrarea primei doze de empagliflozin și a fost continuă în intervalul de administrare a dozelor de 24 ore. Glicozuria crescută s-a menținut la sfârșitul perioadei de tratament de 4 săptămâni, cu valori medii de aproximativ 78 g/zi. Glicozuria crescută a determinat o scădere imediată a concentrațiilor plasmatiche de glucoză la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Empagliflozin îmbunătățește atât valorile glucozei plasmatiche în condiții de repaus alimentar, cât și pe cele postprandiale. Mecanismul de acțiune al empagliflozinului este independent de funcțiile celulelor beta și de metabolismul insulinei și acest lucru contribuie la un risc scăzut de hipoglicemie. S-a observat o îmbunătățire a markerilor surrogat ai funcțiilor celulelor beta, incluzând Evaluarea β a modelului de homeostază [Homeostasis Model Assessment β (HOMA β)]. În plus, glicozuria declanșează pierderea calorică, asociată cu pierderea țesutului adipos și scăderea greutatei corporale. Glicozuria observată în cazul administrării empagliflozinului este asociată cu diureză, care poate contribui la o scădere constantă și moderată a tensiunii arteriale. Glicozuria, natriureza și diureza osmotică observate în cazul tratamentului cu empagliflozin pot contribui la îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare.

Linagliptin

Linagliptin este un inhibitor al DPP-4, o enzimă care este implicată în inactivarea hormonilor de tipul incretinelor GLP-1 și GIP (peptida 1 asemănătoare glucagonului, polipeptida insulinotropă dependentă de glucoză). Acești hormoni sunt degradați rapid de enzima DPP-4. Ambii hormoni de tipul incretinelor sunt implicați în reglarea fiziologică a homeostazei glucozei. Hormonii de tip incretin sunt secretați la un nivel bazal scăzut pe tot parcursul zilei și valoarea lor crește imediat după mese. În prezența unor valori normale sau crescute ale glicemiei, GLP-1 și GIP cresc biosinteza de insulină și

secreția celulelor beta pancreatice. În plus, GLP-1 reduce și secreția de glucagon din celulele alfa pancreatice, rezultând o scădere a producției hepatice de glucoză. Linagliptin se leagă foarte eficient de DPP-4, într-un mod reversibil, ducând astfel la creșterea și prelungirea concentrațiilor incretinelor active. Linagliptin crește secreția de insulină în mod dependent de glucoză și reduce secreția de glucagon, rezultând în acest mod o îmbunătățire a homeostaziei glucozei. Linagliptin se leagă selectiv de DPP-4, având o selectivitate de > 10 000 ori mai mare decât activitatea *in vitro* a DPP-8 sau a DPP-9.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea Glyxambi au fost evaluate la un număr total de 2.173 pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și control glicemic inadecvat tratați în studiile clinice; 1.005 pacienți au fost tratați cu Glyxambi empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg sau empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg. În studiile clinice, pacienții au fost tratați pe o perioadă de până la 24 sau 52 săptămâni.

Glyxambi adăugat tratamentului cu metformină

Într-un studiu cu design factorial, pacienții controlați inadecvat prin tratamentul cu metformină au fost tratați timp de 24 de săptămâni cu Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg sau linagliptin 5 mg. Tratamentul cu Glyxambi a determinat ameliorări semnificative statistice ale HbA_{1c} (vezi Tabelul 3) și glicemiei în condiții de repaus alimentar (FPG) comparativ cu linagliptin 5 mg și, de asemenea, comparativ cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg. Glyxambi a oferit, de asemenea, îmbunătățiri semnificative ale greutateii corporale comparativ cu linagliptin 5 mg.

Tabelul 3 Parametrii de eficacitate în studiul clinic de comparație a Glyxambi cu substanțele active individuale, ca tratament adjuvant la pacienții controlați inadecvat prin tratamentul cu metformină

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	Empagliflo zin 25 mg	Empagliflo zin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Criteriu final principal de evaluare: HbA_{1c} (%) – 24 săptămâni					
Număr de pacienți analizați	134	135	140	137	128
Valoare inițială medie (ES)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Modificare față de valoarea inițială în săptămâna 24 ¹ : - medie ajustată ² (ES)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Comparație cu empagliflozin ¹ : - medie ajustată ² (ES) - ÎI 95,0% - valoare p	comparativ cu 25 mg -0,58 (0,09) -0,75, -0,41 < 0,0001	comparativ cu 10 mg -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 < 0,0001	--	--	--
Comparație cu linagliptin 5 mg ¹ : - medie ajustată ² (ES) - ÎI 95,0% - valoare p	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Extrapolarea în sens longitudinal a ultimelor date observate (înainte de salvarea glicemică) (LOCF)

² Medic ajustată pentru valoarea inițială și stratificare

La un subgrup pre-specificat de pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} mai mare sau egală cu 8,5%, reducerea la 24 săptămâni față de valoarea inițială a HbA_{1c} cu Glyxambi 25 mg/5 mg a fost de -1,8% (p < 0,0001 comparativ cu linagliptin 5 mg, p < 0,001 comparativ cu empagliflozin 25 mg), iar cu Glyxambi 10 mg/5 mg, de -1,6% (p < 0,01 comparativ cu linagliptin 5 mg, valoare nesemnificativă comparativ cu empagliflozin 10 mg).

În general, efectele privind reducerea HbA_{1c} observate la 24 săptămâni s-au menținut în săptămâna 52.

Empagliflozin la pacienții controlați inadecvat prin tratamentul cu metformină și linagliptin

La pacienții controlați inadecvat cu dozele maxime tolerate de metformină, administrarea de linagliptin 5 mg în regim deschis a fost adăugată timp de 16 săptămâni. La pacienții controlați inadecvat după această perioadă de 16 săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament în regim dublu-orb cu empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg sau placebo, timp de 24 săptămâni. După această perioadă în regim dublu-orb, tratamentul cu empagliflozin 10 mg și cel cu empagliflozin 25 mg au oferit îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic ale HbA_{1c}, FPG și greutateii corporale comparativ cu placebo; toți pacienții au continuat tratamentul cu metformină și linagliptin 5 mg pe durata studiului. Un număr mai mare, semnificativ din punct de vedere statistic, de pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} ≥ 7,0% tratați cu ambele doze de empagliflozin au atins o valoare țintă a HbA_{1c} de < 7% comparativ cu placebo (vezi Tabelul 4). După 24 săptămâni de tratament cu empagliflozin, tensiunea arterială sistolică și diastolică au fost reduse, -2,6/-1,1 mmHg (valoare nesemnificativă comparativ cu placebo pentru TAS și TAD) pentru empagliflozin 25 mg și -1,3/-0,1 mmHg (valoare nesemnificativă comparativ cu placebo pentru TAS și TAD) pentru empagliflozin 10 mg.

După 24 săptămâni, tratamentul de urgență a fost utilizat la 4 (3,6%) pacienți tratați cu empagliflozin 25 mg și la 2 (1,8%) pacienți tratați cu empagliflozin 10 mg, comparativ cu 13 (12,0%) pacienți tratați cu placebo (toți pacienții cu tratament de fond cu metformină + linagliptin 5 mg).

Tabelul 4 Parametrii de eficacitate în studiul clinic de comparație a empagliflozin cu placebo, ca tratament adjuvant la pacienții controlați inadecvat prin tratamentul cu metformină și linagliptin 5 mg

	Metformină + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Placebo ²
HbA_{1c} (%) – 24 săptămâni³			
N	109	110	106
Valoare inițială (medie)	7,97	7,97	7,96
Modificare față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,65	-0,56	0,14
Comparație cu placebo (medie ajustată) (ÎI 95%) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p < 0,0001	-0,70 (-0,93, -0,46) p < 0,0001	
Greutate corporală - 24 săptămâni³			
N	109	110	106
Valoare inițială (medie) în kg	88,4	84,4	82,3
Modificare față de valoarea inițială (medie ajustată)	-3,1	-2,5	-0,3
Comparație cu placebo (medie ajustată) (ÎI 95%) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p < 0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p < 0,0001	
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA_{1c} < 7% cu o valoare inițială a HbA_{1c} ≥ 7% - 24 săptămâni⁴			
N	100	107	100
Pacienți (%) care ating A1C < 7%	37,0	32,7	17,0
Comparație cu placebo (raportul cotelor) (ÎI 95%) ⁵	4,0 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Pacienților randomizați în grupurile de tratament cu empagliflozin 10 mg sau 25 mg li s-a administrat Glyxambi 10 mg/5 mg sau 25 mg/5 mg cu tratament de fond cu metformină

² Pacienților randomizați în grupul tratament cu placebo li s-a administrat placebo plus linagliptin 5 mg cu tratament de fond cu metformină

³ Modelele cu efecte mixte pentru măsurători repetate (MMRM) la SCA (cazuri observate) includ valoarea inițială a HbA_{1c}, valoarea inițială a RFG_e (MDRD), regiunea geografică, tratamentul în cadrul vizitei și tratamentul după interacțiunea în cadrul vizitei. Pentru FPG, este de asemenea inclusă valoarea inițială a FPG. Pentru greutate, este de asemenea inclusă valoarea inițială a greutății.

⁴ Neevaluat privind semnificația statistică; nu face parte din procedura de testare secvențială pentru criteriile finale de evaluare secundare

⁵ Regresia logistică la SCA (pacienți nefinalizați considerați respinși) include valoare inițială a HbA_{1c}, valoare inițială a RFG_e (MDRD), regiunea geografică și tratamentul; pe baza pacienților cu o valoare inițială a HbA_{1c} de 7% și mai mare la momentul inițial

La un subgrup pre-specificat de pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} mai mare sau egală cu 8,5%, reducerea față de valoarea inițială a HbA_{1c} cu empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg a fost -1,3% la 24 săptămâni (p < 0,0001 comparativ cu placebo și linagliptin 5 mg și cu empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg -1,3% la 24 săptămâni (p < 0,0001 comparativ cu placebo și linagliptin 5 mg).

Linagliptin 5 mg la pacienții controlați inadecvat prin tratamentul cu metformină și empagliflozin 10 mg sau empagliflozin 25 mg

La pacienții controlați inadecvat cu dozele maxime tolerate de metformină, administrarea de empagliflozin 10 mg sau empagliflozin 25 mg în regim deschis a fost adăugată timp de 16 săptămâni. La pacienții controlați inadecvat după această perioadă de 16 săptămâni, pacienților li s-a administrat tratament în regim dublu-orb cu linagliptin 5 mg sau placebo, timp de 24 săptămâni. După această perioadă în regim dublu-orb, la ambele populații (metformină + empagliflozin 10 mg și metformină + empagliflozin 25 mg), linagliptin 5 mg a oferit îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic ale HbA_{1c} comparativ cu placebo; toți pacienții au continuat tratamentul cu metformină și empagliflozin pe durata studiului. Un număr mai mare, semnificativ din punct de vedere statistic, de pacienți cu o valoare inițială a HbA_{1c} ≥ 7,0% tratați cu linagliptin au atins o valoare țintă a HbA_{1c} de < 7% comparativ cu placebo (vezi Tabelul 5).

Tabelul 5 Parametrii de eficacitate în studiile clinice de comparație a Glyxambi 10 mg/5 mg cu empagliflozin 10 mg, precum și a Glyxambi 25 mg/5 mg cu empagliflozin 25 mg, ca tratament adjuvant la pacienții controlați inadecvat prin tratamentul cu empagliflozin 10 mg/25 mg și metformină

	Metformină + empagliflozin 10 mg		Metformină + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Placebo	Linagliptin 5 mg	Placebo
HbA_{1c} (%) – 24 săptămâni ¹				
N	122	125	109	108
Valoare inițială (medie)	8,04	8,03	7,82	7,88
Modificare față de valoarea inițială (medie ajustată)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Comparație cu placebo (medie ajustată) (ÎÎ 95%)	-0,32 (-0,52, -0,13) p= 0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p < 0,0001	
Pacienți (%) la care s-au obținut valori ale HbA_{1c} < 7% cu o valoare inițială a HbA_{1c} ≥ 7% - 24 săptămâni ²				
N	116	119	100	107
Pacienți (%) care ating HbA _{1c} < 7%	25,9	10,9	36,0	15,0
Comparație cu placebo (raportul cotelor) (ÎÎ 95%) ³	3,965 (1,771, 8,876) p= 0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p < 0,0001	

Pacienților randomizați în grupul de tratament cu linagliptin 5 mg li s-au administrat fie Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate cu combinație în doză fixă plus metformină, fie Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate cu combinație în doză fixă plus metformină; pacienților randomizați în grupul de tratament cu placebo li s-a administrat placebo plus empagliflozin 10 mg plus metformină sau placebo plus empagliflozin 25 mg plus metformină

¹ MMRM la SCA (cazuri observate) includ valoarea inițială a HbA_{1c}, valoarea inițială a RFGe (MDRD), regiunea geografică, vizita, tratamentul și tratamentul după interacțiunea în cadrul vizitei. Pentru FPG, este de asemenea inclusă valoarea inițială a FPG.

² Neevaluat privind semnificația statistică; nu face parte din procedura de testare secvențială pentru criteriile finale de evaluare secundare

³ Regresia logistică la SCA (pacienți nefinalizați considerați respinși) include valoare inițială a HbA_{1c}, valoare inițială a RFGe (MDRD), regiunea geografică și tratamentul; pe baza pacienților cu o valoare inițială a HbA_{1c} de 7% și mai mare la momentul inițial

Siguranța cardiovasculară

Studiul privind rezultatele cardiovasculare cu empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME)

Studiul dublu-orb, controlat cu placebo EMPA-REG OUTCOME a comparat dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg cu placebo ca adjuvant la tratamentul standard de îngrijire la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și boală cardiovasculară diagnosticată. Un număr total de 7020 de pacienți au fost tratați (empagliflozin 10 mg: 2345, empagliflozin 25 mg: 2342, placebo: 2333) și urmăriți pe o perioadă mediană de 3,1 ani. Vârsta medie a fost de 63 ani, valoarea medie a HbA_{1c} a fost de 8,1% și 71,5% dintre subiecți au fost de sex masculin. La momentul inițial, 74% dintre pacienți erau tratați cu metformină, 48% cu insulină și 43% cu o sulfoniluree. Aproximativ jumătate dintre pacienți (52,2%) aveau o valoare a RFG_e de 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8% de 45-60 ml/min/1,73 m² și 7,7% de 30-45 ml/min/1,73 m².

În săptămâna 12, s-a observat o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA_{1c} în comparație cu valoarea inițială de 0,11% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, 0,65% (0,02) și 0,71% (0,02) la grupurile la care s-a administrat empagliflozin 10 și 25 mg. După primele 12 săptămâni, controlul glicemic a fost optimizat independent de tratamentul de investigație. Prin urmare, efectul a fost atenuat în săptămâna 94, cu o îmbunătățire a mediei ajustate (ES) a HbA_{1c} de 0,08% (0,02) la grupul la care s-a administrat placebo, 0,50% (0,02) și 0,55% (0,02) la grupurile la care s-a administrat empagliflozin 10 și 25 mg.

Empagliflozinul a fost superior în profilaxia criteriului de evaluare combinat principal al deceselor de etiologie cardiovasculară, infarctului miocardic neletal sau accidentului vascular cerebral neletal, comparativ cu placebo. Efectul tratamentului a avut la bază o reducere semnificativă a deceselor de etiologie cardiovasculară, fără nicio modificare semnificativă a incidenței infarctului miocardic neletal sau accidentului vascular cerebral neletal. Scăderea numărului deceselor de etiologie cardiovasculară a fost comparabilă pentru empagliflozin 10 mg și 25 mg și a fost confirmată de o rată îmbunătățită a supraviețuirii generale (vezi Tabelul 6). Efectul empagliflozinului asupra obiectivului primar compozit format din deces de etiologie CV, IM neletal sau accident vascular cerebral neletal a fost în mare măsură independent de controlul glicemic sau de funcția renală (RFG_e) și a fost în general uniform în cadrul categoriilor RFG_e, până la valoarea limită inferioară a RFG_e de 30 ml/min/1,73 m² în cadrul studiului EMPA-REG OUTCOME.

Tabelul 6 Efectul tratamentului privind criteriul de evaluare compozit principal, componentele acestuia și mortalitatea^a

	Placebo	Empagliflozin^b
N	2333	4687
Timpul până la primul eveniment de deces CV, IM neletal sau accident vascular cerebral neletal N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95,02%)*		0,86 (0,74, 0,99)
Valoarea p pentru superioritate		0,0382
Deces CV N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,62 (0,49, 0,77)
Valoarea p		<0,0001
IM neletal N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,87 (0,70, 1,09)
Valoarea p		0,2189
AVC neletal N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		1,24 (0,92, 1,67)
Valoarea p		0,1638
Mortalitatea de orice cauză N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,68 (0,57, 0,82)
Valoarea p		<0,0001
Mortalitatea non-CV N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Rata de risc comparativ cu placebo (ÎÎ 95%)		0,84 (0,60, 1,16)

CV = cardiovascular, IM = infarct miocardic

^a Setul tratat (ST), adică pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de medicament de studiu

^b Date cumulate pentru dozele de empagliflozin 10 mg și 25 mg

* De la momentul includerii datelor din cadrul studiului într-o analiză intermediară, a fost aplicat un interval de încredere de 95,02%, care corespunde unei valori p sub 0,0498 pentru semnificație.

Eficacitatea în profilaxia mortalității de etiologie cardiovasculară nu a fost stabilită concludent la pacienții care utilizează empagliflozin concomitent cu inhibitori ai DPP-4 sau la pacienții de rasă neagră, întrucât reprezentarea acestor grupuri în studiul EMPA-REG OUTCOME a fost limitată.

Insuficiență cardiacă ce necesită spitalizare

În studiul EMPA-REG OUTCOME, empagliflozinul a redus riscul de insuficiență cardiacă ce necesită spitalizare, comparativ cu placebo (empagliflozin 2.7 %; placebo 4.1 %; RR 0,65, ÎÎ 95% 0,50, 0,85).

Nefropatie

În studiul EMPA-REG OUTCOME, pentru timpul până la primul eveniment de nefropatie, RR a fost 0,61 (ÎÎ 95% 0,53, 0,70) pentru empagliflozin (12,7%) comparativ cu placebo (18,8%).

În plus, empagliflozinul a prezentat o incidență mai crescută (RR 1,82, ÎÎ 95% 1,40, 2,37) a normoalbuminuriei sau microalbuminuriei susținute (49,7%) la pacienții cu macroalbuminurie la momentul inițial, comparativ cu placebo (28,8%).

Studiu privind siguranța cardiovasculară și renală a linagliptinului (CARMELINA)

Studiul dublu-orb, controlat cu placebo CARMELINA a evaluat siguranța cardiovasculară și renală a linagliptinului în comparație cu placebo ca adjuvant la terapia standard de îngrijire la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc CV crescut, dovedit prin antecedente de boală macrovasculară sau renală stabilită. În total, 6979 de pacienți au fost tratați (linagliptin 5 mg: 3494 de pacienți, placebo: 3485 de pacienți) și urmăriți pe o perioadă cu durata mediană de 2,2 ani. Populația de studiu a inclus 1211 pacienți (17,4 %) cu vârsta ≥ 75 ani; valoarea medie a HbA_{1c} a fost de 8,0%, iar 63% au fost bărbați. Aproximativ 19% din populație a avut RFG_e de 45-60 ml/min/1,73 m², 28% din populație a avut RFG_e de 30-45 ml/min/1,73 m², iar 15% a avut RFG_e < 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptinul nu a crescut riscul criteriului final de evaluare compus din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal (MACE-3, evenimente adverse cardiovasculare majore cu 3 puncte) [indicele de risc IR=1,02; (ÎI 95% 0,89, 1,17); p=0,0002 pentru non-inferioritate], nici riscul criteriului final de evaluare compus din deces de cauză renală, boală renală în stadiu final, scădere susținută cu 40% sau mai mult a RFG_e [IR=1,04; (ÎI 95% 0,89, 1,22)]. În analizele privind evoluția albuminuriei (modificare de la albuminurie normală la micro- sau macroalbuminurie, sau de la microalbuminurie la macroalbuminurie), indicele de risc estimat a fost de 0,86 (ÎI 95% 0,78, 0,95) pentru linagliptin față de placebo. În plus, linagliptinul nu a crescut riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă [IR=0,90; (ÎI 95% 0,74, 1,08)]. Nu a fost observat un risc crescut de deces de cauză CV sau de mortalitate din orice cauză.

Datele privind siguranța din acest studiu corespund cu profilul de siguranță al linagliptinului cunoscut anterior.

Studiu privind siguranța cardiovasculară a linagliptinului (CAROLINA)

Studiul în regim dublu-orb, cu grupuri paralele CAROLINA a evaluat siguranța cardiovasculară a linagliptinului față de glicemipiridă ca tratament adjuvant la terapia standard de îngrijire la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 și cu risc CV crescut. În total, 6033 de pacienți au fost tratați (linagliptin 5 mg: 3023, glicemipiridă 1 mg până la 4 mg: 3010) și urmăriți pe o perioadă cu durata mediană de 6,25 ani. Vârsta medie a fost de 64 de ani, valoarea medie a HbA_{1c} a fost de 7,15% și 60% dintre subiecți au fost de sex masculin. Aproximativ 19% din populație a avut RFG_e < 60 ml/min și 1,73 m².

Studiul a fost structurat pentru a demonstra non-inferioritatea privind criteriul final principal de evaluare cardiovascular, care a fost compus din prima apariție a decesului de cauză cardiovasculară sau a unui infarct miocardic (IM) non-letal sau a unui accident vascular cerebral non-letal (3P-MACE, evenimente adverse cardiovasculare majore cu 3 puncte). Linagliptinul nu a crescut riscul criteriului final de evaluare compus din deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic non-letal sau accident vascular cerebral non-letal (MACE-3, evenimente adverse cardiovasculare majore cu 3 puncte) [indicele de risc IR=0,98; (ÎI 95% 0,84, 1,14); p<0,0001 pentru non-inferioritate], când a fost adăugat la terapia standard de îngrijire la pacienți adulți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc CV crescut comparativ cu glicemipirida (vezi Tabelul 7).

Tabelul 7 Evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și mortalitatea pe grupuri de tratament în studiul CAROLINA

	Linagliptin 5 mg		Glimepiridă (1-4 mg)		Indice de risc (Î 95%)
	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA*	Număr de subiecți (%)	Rata incidenței pe 1000 PA *	
Număr de pacienți	3023		3010		
Criteriul primar CV compus (deces de cauză cardiovasculară, IM non-letal, accident vascular cerebral non-letal)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Mortalitatea de orice cauză	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
Deces de cauză CV	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Spitalizare pentru insuficiență cardiacă	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* PA = pacienți-ani

** Test de non-inferioritate pentru a demonstra că limita superioară a Î 95% pentru indicele de risc este mai mică de 1,3

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Glyxambi la toate subgrupele de copii și adolescenți în diabetul zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Rata și măsura absorbției empagliflozinului și linagliptinului din Glyxambi sunt echivalente cu biodisponibilitatea empagliflozinului și linagliptinului la administrarea sub formă de comprimate individuale. Proprietățile farmacocinetice ale empagliflozinului și linagliptinului ca agenți terapeutici unici au fost caracterizate pe larg la subiecți sănătoși și la pacienți cu diabet zaharat de tip 2. Proprietățile farmacocinetice au fost în general similare la subiecții sănătoși și la pacienții cu diabet zaharat de tip 2.

Glyxambi a prezentat un efect similar al alimentelor ca și pentru substanțele active individuale. Prin urmare, Glyxambi poate fi administrat cu sau fără alimente.

Empagliflozin

Absorbție

După administrarea orală, empagliflozin a fost absorbit rapid, cu concentrații plasmatiche maxime care au apărut la un t_{max} median de 1,5 ore după administrarea dozei. Prin urmare, concentrațiile plasmatiche au scăzut în mod bifazic, cu o fază de distribuție rapidă și o fază terminală relativ lentă. Valorile medii ale ariei de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (ASC) și C_{max} plasmatiche la starea de echilibru au fost de 1870 nmol.h și de 259 nmol/l atunci când s-a administrat empagliflozin 10 mg o dată pe zi și de 4740 nmol.h și 687 nmol/l atunci când s-a administrat empagliflozin 25 mg o dată pe zi. Expunerea sistemică la empagliflozin a crescut proporțional cu doza. Parametrii farmacocinetici ai empagliflozinului au fost similari după administrarea unei doze unice și la starea de echilibru, ceea ce sugerează o farmacocinetică liniară în raport cu timpul.

Administrarea empagliflozinului 25 mg după o masă hiperlipidică și hipercalorică a determinat o expunere ușor mai mică; valoarea ASC a scăzut cu aproximativ 16%, iar valoarea C_{max} cu aproximativ 37% comparativ cu starea de repaus alimentar. Efectul observat al alimentelor asupra

farmacocineticii empagliflozinului nu a fost considerat relevant din punct de vedere clinic, iar empagliflozin poate fi administrat cu sau fără alimente.

Distribuție

S-a estimat că volumul de distribuție aparent la starea de echilibru este de 73,8 l pe baza analizei farmacocinetice a populației. După administrarea unei soluții orale de empagliflozin marcat [¹⁴C]- la voluntari sănătoși, distribuția la nivelul eritrocitelor a fost de aproximativ 37%, iar legarea de proteinele plasmatică a fost de 86%.

Metabolizare

În plasma umană nu au fost detectați metaboliți majori ai empagliflozinului, iar metaboliții cei mai numeroși au fost trei glucuronoconjuțați (2-, 3- și 6-O glucuronid). Expunerea sistemică a fiecărui metabolit a fost sub 10% din substanța totală legată de medicament. Studiile *in vitro* sugerează că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuronidarea prin uridin 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 și UGT1A9.

Eliminare

Pe baza analizei farmacocinetice a populației, s-a estimat că timpul de înjumătățire terminal aparent prin eliminare al empagliflozinului este de 12,4 ore, iar clearance-ul oral aparent este de 10,6 l/oră. Clearance-ul oral al empagliflozinului a prezentat variabile între subiecți și reziduale de 39,1% și, respectiv, de 35,8%. În cazul administrării dozei o dată pe zi, concentrațiile plasmatică ale empagliflozinului la starea de echilibru au fost atinse până la a cincea doză. La starea de echilibru a fost observată o acumulare de până la 22%, compatibilă cu timpul de înjumătățire, care corespunde valorii ASC plasmatică.

După administrarea unei doze orale de empagliflozin marcat [¹⁴C] la voluntari sănătoși, aproximativ 96% din radioactivitatea legată de medicament a fost excretată prin materii fecale (41%) sau urină (54%). Cea mai mare parte a radioactivității legate de medicament și recuperate în materiile fecale a fost sub formă de medicament inițial nemodificat și aproximativ jumătate din radioactivitatea legată de medicament și excretată în urină a fost sub formă de medicament inițial nemodificat.

Linagliptin

Absorbție

După administrarea orală a unei doze de 5 mg la voluntari sănătoși sau la pacienți, linagliptin a fost rapid absorbit, cu concentrații plasmatică maxime (T_{max} median) care au apărut la 1,5 ore după administrarea dozei.

După administrarea unei doze de linagliptin 5 mg o dată pe zi, concentrațiile plasmatică la starea de echilibru sunt atinse după a treia doză. ASC plasmatică a linagliptin a crescut cu aproximativ 33% după administrarea unor doze de 5 mg la starea de echilibru, comparativ cu prima doză. Coeficienții de variație la același subiect și între subiecți diferiți pentru ASC a linagliptin au fost mici (12,6% și, respectiv, 28,5%). Datorită legării linagliptin de DPP-4, care este dependentă de concentrație, proprietățile farmacocinetice ale linagliptin, bazate pe expunerea totală, nu sunt lineare; într-adevăr, ASC plasmatică totală a linagliptin a crescut mai puțin proporțional în funcție de doză, în timp ce ASC a fracțiunii nelegate a crescut aproximativ proporțional cu doza.

Biodisponibilitatea absolută a linagliptin este de aproximativ 30%. Administrarea concomitentă de linagliptin împreună cu o masă bogată în grăsimi a prelungit timpul de atingere a C_{max} cu 2 ore și a scăzut C_{max} cu 15%, dar nu a fost observată nicio influență asupra ASC_{0-72} ore. Nu se anticipează niciun efect clinic relevant al modificărilor C_{max} și T_{max} ; prin urmare, linagliptin poate fi administrat cu sau fără alimente.

Valorile ASC_{τ} și C_{max} plasmatice la starea de echilibru pentru linagliptin au fost de 153 nmol*h/l și de 12,9 nmol/l atunci când s-a administrat linagliptin 5 mg o dată pe zi timp de 7 zile.

Distribuție

Ca urmare a legării tisulare, volumul aparent de distribuție mediu la starea de echilibru, după o singură doză de linagliptin 5 mg administrată intravenos la subiecți sănătoși este de aproximativ 1.110 l, indicând faptul că linagliptin se distribuie extensiv în țesuturi. Legarea de proteinele plasmatică este dependentă de concentrație, în scădere de la aproximativ 99% la 1 nmol/l la 75–89% la ≥ 30 nmol/l, reflectând gradul de saturare al legării la DPP-4 cu creșterea concentrației de linagliptin. La concentrații mari, în cazul în care DPP-4 este complet saturat, 70-80% din linagliptin a fost legat de alte proteine plasmatică decât DPP-4, astfel că 30-20% a rămas nelegat în plasmă.

Metabolizare

După administrarea unei doze orale de 10 mg linagliptin marcat [^{14}C], aproximativ 5% din radioactivitate a fost excretată prin urină. Metabolismul joacă un rol subordonat în eliminarea linagliptin. A fost detectat un metabolit principal cu o expunere relativă de 13,3% din linagliptin la starea de echilibru, care s-a dovedit a fi inactiv farmacologic și, astfel, a nu contribui la activitatea inhibitorie a linagliptin asupra DPP-4 plasmatic.

Eliminare

Concentrațiile plasmatică de linagliptin scad într-un mod trifazic cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare mărit (timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru linagliptin mai mare de 100 ore), fapt în principal asociat legăturii strânse, saturabile ale linagliptin de DPP-4 și care nu contribuie la acumularea medicamentului. Timpul efectiv de înjumătățire plasmatică pentru acumularea linagliptin, determinat după administrarea orală de mai multe doze de linagliptin 5 mg, este de aproximativ 12 ore.

După administrarea unei doze orale de linagliptin marcat [^{14}C] la subiecți sănătoși, aproximativ 85% din radioactivitatea administrată a fost excretată prin materii fecale (80%) sau urină (5%) în decurs de 4 zile de la administrare. Clearance-ul renal la starea de echilibru a fost de aproximativ 70 ml/min.

Insuficiență renală

Empagliflozin

La pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă ($RFGe < 30 - < 90$ ml/min/1,73 m²) și la pacienții cu insuficiență renală gravă sau boală renală în stadiu terminal (BRST), valoarea ASC a empagliflozinului a crescut cu aproximativ 18%, 20%, 66% și, respectiv, 48% comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatică maxime ale empagliflozinului au fost similare la pacienții cu insuficiență renală moderată și insuficiență renală gravă/BRST comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Concentrațiile plasmatică maxime ale empagliflozinului au fost cu aproximativ 20% mai mari la pacienții cu insuficiență renală ușoară și severă comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Analiza farmacocinetică a populației a indicat o scădere a clearance-ului oral aparent al empagliflozinului pe măsura scăderii $RFGe$, ceea ce a dus la o creștere a expunerii la medicament (vezi pct. 4.2).

Linagliptin

A fost efectuat un studiu deschis, cu doze multiple, pentru evaluarea proprietăților farmacocinetice ale linagliptin (5 mg) la pacienți cu diverse grade de insuficiență renală cronică, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Studiul a inclus pacienți cu insuficiență renală, clasificată pe baza clearance-ului creatininei ca fiind ușoară (50 până la < 80 ml/min), moderată (30 până la < 50 ml/min) și severă (< 30 ml/min), precum și pacienți cu BRST la hemodializă. În plus, pacienții cu DZ de tip 2 și insuficiență renală severă (< 30 ml/min), au fost comparați cu pacienți cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală.

La starea de echilibru, expunerea linagliptin la pacienți cu insuficiență renală ușoară a fost comparată cu a subiecților sănătoși. În cazul insuficienței renale moderate, a fost observată o creștere moderată, de aproximativ 1,7 ori prin comparație cu controlul. S-a observat o creștere a expunerii la pacienții cu DZ de tip 2 cu IR severă, de aproximativ 1,4 ori comparativ cu pacienții cu DZ de tip 2 cu funcție renală normală. Predicțiile referitoare la ASC a linagliptin la starea de echilibru la pacienți cu BRST indică o expunere comparabilă cu cea a pacienților cu insuficiență renală moderată sau severă. În plus, nu se anticipează ca linagliptin să fie eliminat într-un procent semnificativ din punct de vedere terapeutic prin hemodializă sau dializă peritoneală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Empagliflozin

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă (conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și C_{max} ale empagliflozinului au crescut (ASC cu 23%, 47% și 75%, iar C_{max} cu 4%, 23% și 48%) comparativ cu subiecții cu funcție hepatică normală (vezi pct. 4.2).

Linagliptin

La pacienți care nu au diabet zaharat cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (conform clasificării Child-Pugh), valorile medii ale ASC și C_{max} ale linagliptin au fost similare cu cele ale subiecților sănătoși, după administrarea de doze multiple de linagliptin 5 mg.

Indice de masă corporală

Nu este necesară nicio ajustare a dozei de Glyxambi în funcție de indicele de masă corporală. Indicele de masă corporală nu a prezentat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului sau linagliptinului pe baza analizei farmacocinetice a populației.

Sex

Sexul nu a prezentat un efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului sau linagliptinului pe baza analizei farmacocinetice a populației.

Rasă

Nu a fost observată nicio diferență relevantă din punct de vedere clinic în farmacocinetica empagliflozinului și linagliptinului în cadrul analizei farmacocinetice a populației și al studiilor dedicate de fază I.

Vârșnici

Vârșta nu a prezentat un efect semnificativ din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii empagliflozinului sau linagliptinului pe baza analizei farmacocinetice a populației. Subiecții vâșnici (65 până la 80 ani) au avut concentrații plasmatice ale linagliptinului comparabile cu cele ale subiecților mai tineri.

Copii și adolescenți

Empagliflozin

Un studiu de fază 1 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamica empagliflozinului (5 mg, 10 mg și 25 mg) la copii și adolescenți cu vârște cuprinșe între ≥ 10 și < 18 ani, cu diabet zaharat de tip 2. Răspunsurile observate din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic au fost în concordanță cu cele constatate la subiecții adulți.

Linagliptin

Un studiu de fază 2 efectuat la copii și adolescenți a examinat farmacocinetica și farmacodinamica a 1 mg și 5 mg de linagliptin la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între ≥ 10 și < 18 ani, cu diabet zaharat de tip 2. Răspunsurile observate din punct de vedere farmacocinetic și farmacodinamic au fost în concordanță cu cele constatate la subiecții adulți. Linagliptin 5 mg a demonstrat superioritate față de linagliptin 1 mg cu privire la inhibarea DPP-4 la concentrația minimă (72% față de 32%, $p = 0,0050$) și o reducere mai mare din punct de vedere numeric cu privire la modificarea medie ajustată a HbA_{1c} față de momentul inițial (-0,63% față de -0,48%, valoare ne semnificativă). Din cauza naturii limitate a setului de date, rezultatele trebuie interpretate cu precauție/prudență.

Interacțiuni medicamentoase

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile cu Glyxambi și alte medicamente; cu toate acestea, au fost efectuate astfel de studii cu substanțele active individuale.

Evaluarea in vitro a empagliflozinului

Pe baza studiilor *in vitro*, empagliflozin nu inhibă, inactivează sau induce izoformele CYP450. Empagliflozin nu inhibă UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 sau UGT2B7. Prin urmare, se consideră că interacțiunile medicamentoase care implică izoformele majore ale CYP450 și izoformele UGT în cazul administrării concomitente a empagliflozinului și a substraturilor acestor enzime sunt considerate improbabile.

Datele *in vitro* sugerează faptul că principala cale de metabolizare a empagliflozinului la om este glucuronidarea prin uridin 5'-difosfoglucuronil transferazele UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 și UGT2B7.

Empagliflozin este un substrat al transportorilor implicați în procesul de absorbție la om, OAT3, OATP1B1 și OATP1B3, dar nu al transportorului de anioni organici 1 (OAT1) și al transportorului de anioni organici 2 (OCT2). Empagliflozin este un substrat al glicoproteinei P (gp-P) și al proteinei de rezistență a neoplasmului mamar (BCRP).

Empagliflozin nu inhibă gp-P la doze terapeutice. Pe baza studiilor *in vitro*, se consideră că este puțin probabil ca empagliflozin să producă interacțiuni cu medicamente care sunt substraturi ale gp-P. Administrarea concomitentă de digoxină, un substrat al gp-P, împreună cu empagliflozin a determinat o creștere cu 6% a valorii ASC și cu 14% a valorii C_{max} a digoxinei. Nu s-a considerat că aceste modificări sunt semnificative din punct de vedere clinic.

In vitro, empagliflozin nu inhibă transportorii implicați în procesul de absorbție la om, cum sunt OAT3, OATP1B1 și OATP1B3, la concentrații plasmatice relevante din punct de vedere clinic și, prin urmare, interacțiunile medicamentoase cu substraturile acestor transportori implicați în procesul de absorbție sunt considerate improbabile.

Evaluarea in vitro a linagliptinului

Linagliptin a fost un substrat pentru OATP8, OCT2, OAT4, OCTN1 și OCTN2, sugerând o posibilă absorbție hepatică mediată de OATP8, o absorbție renală mediată de OCT2 și o secreție renală mediată de OAT4, OCTN1 și OCTN2 și reabsorbția linagliptinului *in vivo*. Activitățile OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 și OATP2 au fost ușor sau slab inhibate de linagliptin.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii generale cu privire la toxicitate la șobolani, cu durata de până la 13 săptămâni, cu combinația de empagliflozin și linagliptin.

Au fost constatate zone focale de necroză hepatocelulară în cadrul grupurilor cărora li s-a administrat

combinația la valori ≥ 15 : 30 mg/kg linagliptin: empagliflozin (de 3,8 ori expunerea clinică pentru linagliptin și de 7,8 ori expunerea clinică pentru empagliflozin), precum și în grupul tratat cu empagliflozin în monoterapie, dar nu și în grupul de control. Relevanța clinică a acestei constatări rămâne incertă.

La expuneri care depășeau în mod suficient expunerea la om după administrarea de doze terapeutice, combinația de empagliflozin și linagliptin nu a fost teratogenă și nu a evidențiat toxicitate maternă. Nu s-au observat reacții adverse asupra dezvoltării renale după administrarea de empagliflozin în monoterapie, de linagliptin în monoterapie sau a medicamentelor combinate.

Empagliflozin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce.

În studiile privind toxicitatea pe termen lung la rozătoare și câini, semnele de toxicitate au fost observate la expuneri de cel puțin 10 ori mai mari decât doza clinică de empagliflozin. Majoritatea efectelor toxice au fost în concordanță cu proprietățile farmacologice secundare legate de eliminarea glucozei prin urină și dezechilibrele electrolitice, incluzând scăderea greutateii și adipozității corporale, creșterea consumului de alimente, diaree, deshidratare, scăderea glicemiei și creșteri ale altor parametri plasmatici care reflectă creșterea metabolismului proteic și a gluconeogenezei, modificări urinare cum sunt poliurie și glicozurie și modificări microscopice, incluzând mineralizare la nivelul rinichilor și în unele țesuturi moi și vasculare. Dovezile microscopice ale exagerării efectelor farmacologice observate la nivel renal la unele specii au inclus dilatație tubulară și mineralizare tubulară și pelvină la valori de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea ASC clinică la empagliflozin asociată cu doza de 25 mg.

În cadrul unui studiu de 2 ani privind carcinogenitatea, empagliflozin nu a mărit incidența tumorilor la femelele de șobolan atunci când s-au administrat doze de până la 700 mg/kg/zi, corespunzând unor valori de aproximativ 72 de ori mai mari decât expunerea ASC clinică maximă la empagliflozin. La șobolanii masculi s-au observat leziuni proliferative vasculare benigne legate de tratament (hemangioame) la nivelul ganglionului limfatic mezenteric la dozele maxime, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 26 de ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Au fost observate tumori ale celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor cu o incidență mai mare la șobolani la doze de 300 mg/kg/zi și peste, dar nu la doze de 100 mg/kg/zi, care corespund unor expuneri de aproximativ 18 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Ambele tumori sunt frecvente la șobolani, dar este puțin probabil să fie relevante la om.

Empagliflozin nu a mărit incidența tumorilor la femelele de șoarece atunci când s-au administrat doze de până la 1.000 mg/kg/zi, corespunzând unor valori de aproximativ 62 de ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. La șoarecii masculi, empagliflozin a indus tumori renale la doze de 1.000 mg/kg/zi, dar nu la doze de 300 mg/kg/zi, care corespund unor valori de aproximativ 11 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la empagliflozin. Modalitatea de acțiune a acestor tumori este dependentă de predispoziția naturală a șoarecilor masculi pentru patologie renală și de o cale metabolică care nu este caracteristică pentru om. Tumorile renale la șoarecele mascul nu sunt considerate relevante la om.

La expuneri care depășeau în mod suficient expunerea la om după administrarea de doze terapeutice, empagliflozin nu a produs efecte adverse asupra fertilității sau a dezvoltării embrionare precoce. Empagliflozin administrat în timpul perioadei de organogeneză nu a fost teratogen. Numai la doze maternotoxice, empagliflozin a provocat totodată curbarea oaselor membrilor la șobolan și creșteri ale avorturilor spontane embriofetale la iepure.

În cadrul studiilor cu empagliflozin privind toxicitatea pre- și postnatală la șobolani, s-a observat un câștig ponderal redus la pui la expuneri materne de aproximativ 4 ori mai mari decât expunerea clinică

maximă la empagliflozin. Aceste efecte nu au fost observate la expuneri sistemice egale cu expunerea clinică maximă la empagliflozin. Nu este clară relevanța acestor date la om.

În cadrul unui studiu privind toxicitatea juvenilă la șobolan, la administrarea empagliflozin din a 21-a până în a 90-a zi după naștere, o dilatație renală tubulară și pelvină de natură non-adversă, de intensitate minimă spre ușoară, a fost observată la șobolanii tineri numai la o doză de 100 mg/kg/zi, adică aproximativ de 11 ori doza clinică maximă de 25 mg. Aceste modificări nu au fost observate după 13 săptămâni de la întreruperea tratamentului.

Linagliptin

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, genotoxicitatea, fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce.

În studiile privind toxicitatea pe termen lung la rozătoare și maimuțele *Cynomolgus*, semnele de toxicitate au fost observate la expuneri mai mari de 300 de ori doza clinică de linagliptin.

Ficatul, rinichii și tractul gastro-intestinal sunt principalele organe țintă pentru evaluarea toxicității la șoarece și șobolan. La expuneri mai mari de 1500 de ori expunerea clinică, s-au observat reacții adverse asupra organelor de reproducere, tiroidei și organelor limfatice la șobolani. La câine, la doze medii, au fost observate reacții puternice, pseudo-alergice, care produc modificări cardiovasculare, care au fost considerate a fi specifice pentru câine. Ficatul, rinichii, stomacul, organele de reproducere, timusul, splina și nodulii limfatici au fost organele țintă pentru evaluarea toxicității la maimuțele *Cynomolgus* la o expunere de 450 ori mai mare decât expunerea clinică. La o expunere mai mare de 100 de ori expunerea clinică, la maimuțe, principala reacție a fost iritația gastrică.

Studiile cu durata de 2 ani privind carcinogenitatea după administrarea orală la șobolan și șoarece nu au evidențiat efecte carcinogene la șobolani sau la șoarecii masculi. O incidență semnificativ mai mare a limfoamelor maligne numai la șoarecii femele la cea mai mare doză (> 200 ori expunerea la om) nu este considerată a fi relevantă pentru om. Pe baza acestor studii, nu rezultă preocupări referitoare la carcinogenitatea la om.

Linagliptin nu a produs efecte adverse asupra fertilității sau a dezvoltării embrionare precoce la expuneri mai mari de 900 de ori expunerea clinică. Linagliptin administrat în timpul perioadei de organogeneză nu a fost teratogen. Numai la doze maternotoxice, linagliptin a provocat o ușoară întârziere a osificării scheletice la șobolan și creșteri ale avorturilor spontane embriofetale la iepure.

În cadrul studiului cu linagliptin privind toxicitatea pre- și postnatală la șobolani, s-a observat un câștig ponderal redus la pui la expuneri materne de aproximativ 1.500 ori mai mari decât expunerea clinică maximă la linagliptin. Aceste efecte nu au fost observate la expuneri sistemice egale cu de 49 de ori expunerea clinică maximă la linagliptin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Amidon (de porumb) pregelatinizat
Amidon de porumb
Copovidonă (valoare K nominală: 28)
Crospovidonă (tip B)
Talc
Stearat de magneziu

Film de acoperire

Hipromeloză 2910
Manitol (E421)
Talc
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (6000)
Oxid galben de fer (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Manitol (E421)
Amidon (de porumb) pregelatinizat
Amidon de porumb
Copovidonă (valoare K nominală: 28)
Crospovidonă (tip B)
Talc
Stearat de magneziu

Film de acoperire

Hipromeloză 2910
Manitol (E421)
Talc
Dioxid de titan (E171)
Macrogol (6000)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere perforate din PVC/PVDC/aluminiu pentru eliberarea unei unități dozate. Mărimi de ambalaj de 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate filmate

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

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate filmate

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 noiembrie 2016

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 iulie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate filmate
empagliflozin/linagliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 10 mg și linagliptin 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat filmat

7 x 1 comprimate filmate
10 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
70 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

BLISTER (perforat)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate
empagliflozin/linagliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate filmate
empagliflozin/linagliptin

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

Fiecare comprimat conține empagliflozin 25 mg și linagliptin 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimat filmat

7 x 1 comprimate filmate
10 x 1 comprimate filmate
14 x 1 comprimate filmate
28 x 1 comprimate filmate
30 x 1 comprimate filmate
60 x 1 comprimate filmate
70 x 1 comprimate filmate
90 x 1 comprimate filmate
100 x 1 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim am Rhein
Germania

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER

BLISTER (perforat)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate
empagliflozin/linagliptin

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate filmate Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate filmate empagliflozin/linagliptin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Glyxambi și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Glyxambi
3. Cum să luați Glyxambi
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Glyxambi
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Glyxambi și pentru ce se utilizează

Ce este Glyxambi

Glyxambi conține două substanțe active, denumite empagliflozin și linagliptin. Fiecare aparține unui grup de medicamente denumite „antidiabetice orale”. Acestea sunt medicamente care se iau pe cale orală pentru tratamentul diabetului zaharat de tip 2.

Ce este diabetul zaharat de tip 2?

Diabetul zaharat de tip 2 este o afecțiune care apare atât ca urmare a moștenirii genetice, cât și a stilului de viață. Dacă aveți diabet zaharat de tip 2, este posibil ca pancreasul dumneavoastră să nu producă suficientă insulină pentru a controla valoarea glucozei din sânge și organismul dumneavoastră nu este capabil să utilizeze insulina proprie în mod eficace. Acest lucru duce la valori crescute ale zahărului în sânge, ceea ce poate provoca probleme medicale, cum sunt bolile de inimă, bolile de rinichi, orbire și circulație slabă la nivelul membrelor.

Cum acționează Glyxambi

Empagliflozin aparține unui grup de medicamente denumite inhibitori ai co-transportorului 2 de sodiu glucoză (SGLT2). Acesta blochează proteina SGLT2 în rinichi. Prin aceasta, medicamentul provoacă eliminarea glucozei (zahărului din sânge) prin urină. Linagliptin acționează într-un alt mod, și anume stimulând pancreasul să producă mai multă insulină, pentru a reduce valorile zahărului din sânge. Această acțiune se bazează pe blocarea proteinei numite DPP 4. Prin urmare, Glyxambi scade valorile zahărului din sânge.

Pentru ce se utilizează Glyxambi

- Glyxambi este administrat suplimentar față de metformină și/sau sulfoniluree (SU) pentru a trata diabetul zaharat de tip 2 la pacienții adulți cu vârsta de 18 ani și peste al căror diabet nu poate fi controlat prin tratamentul cu metformină și/sau sulfoniluree în asociere cu empagliflozin sau prin tratamentul cu metformină și/sau sulfoniluree în asociere cu linagliptin.
- Glyxambi poate fi, de asemenea, utilizat ca alternativă la administrarea ambelor medicamente, empagliflozin și linagliptin, sub formă de comprimate individuale. Pentru a evita supradozajul, nu continuați să luați empagliflozin și linagliptin separat, dacă luați acest medicament.

Este important să continuați să urmați planul privind dieta și exercițiul fizic care v-a fost recomandat de către medicul dumneavoastră, farmacist sau asistenta medicală.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Glyxambi

Nu luați Glyxambi

- dacă sunteți alergic la empagliflozin, linagliptin, la oricare alt inhibitor al SGLT2 (de exemplu dapagliflozin, canagliflozin), la oricare alt inhibitor al DPP-4 (de exemplu sitagliptin, vildagliptin) sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament și în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți diabet zaharat de tip 1 (organismul dumneavoastră nu produce insulină). Glyxambi nu trebuie utilizat pentru a trata diabetul zaharat de tip 1.
- dacă aveți pierdere rapidă în greutate, senzație de rău sau stare de rău, durere de stomac, sete excesivă, respirație rapidă și profundă, confuzie, somnolență sau oboseală neobișnuită, miros dulceag al respirației, senzație de gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației. Adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital deoarece aceste simptome pot fi un semn de „cetoacidoză diabetică” – o problemă rară, dar gravă, care pune uneori viața în pericol și care poate apărea ca urmare a diabetului, din cauza valorilor crescute ale „corpilor cetonici” în urină sau sânge, determinate prin analize. Riscul de apariție a cetoacidozei diabetice poate fi crescut în cazul repausului alimentar prelungit, consumului excesiv de alcool, deshidratării sau reducerilor bruște ale dozei de insulină, sau al necesarului mai crescut de insulină din cauza unei intervenții chirurgicale majore sau boli grave.
- dacă luați alte medicamente antidiabetice numite „sulfoniluree” (de exemplu glimepiridă, glipizidă) și/sau utilizați insulină. Medicul dumneavoastră poate să vă reducă doza acestor medicamente dacă sunt administrate împreună cu Glyxambi, pentru a evita o scădere prea mare a zahărului din sânge (hipoglicemie).
- dacă aveți sau ați avut o boală a pancreasului.
- dacă aveți probleme grave de rinichi. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă limiteze doza zilnică sau să vă ceară să luați un alt medicament (vezi pct. 3 „Cum să luați Glyxambi”).
- dacă aveți probleme grave ale ficatului. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să luați un alt medicament.
- dacă ați putea fi expus riscului de deshidratare, de exemplu:
 - dacă vă simțiți rău, aveți diaree sau febră sau nu puteți să mâncați sau să beți
 - dacă luați medicamente care cresc producția de urină [diuretice] sau scad tensiunea arterială
 - dacă aveți vârsta peste 75 ani

Posibilele semne ale deshidratării sunt menționate la pct. 4, sub „deshidratare”. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți Glyxambi până când vă reveniți, pentru a preveni pierderile prea mari de lichide din organism. Întrebați despre modalitățile prin care puteți preveni deshidratarea.

- dacă aveți vârsta de 75 ani sau peste, nu trebuie să începeți să luați Glyxambi.
- dacă aveți o creștere a proporției de globule roșii în sângele dumneavoastră (hematocrit), observate la analizele de laborator (vezi și pct. 4, „Reacții adverse posibile”).

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele probleme în timpul tratamentului cu Glyxambi:

- dacă aveți simptome de pancreatită acută, cum sunt durerile de stomac (durerile abdominale) severe, persistente. Semnele posibile sunt prezentate la pct. 4, „Reacții adverse posibile”. Este posibil ca medicul dumneavoastră să trebuiască să vă schimbe tratamentul.
- dacă aveți o infecție gravă la nivelul rinichilor sau al căilor urinare, însoțită de febră. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Glyxambi până când vă reveniți.
- dacă vă apar vezicule pe piele, acestea pot fi un semn al unei afecțiuni numite pemfigoid bulos. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Glyxambi.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă aveți o combinație de simptome cum ar fi durere, sensibilitate, înroșire sau umflare la nivelul zonei organelor genitale sau a zonei dintre organele genitale și anus, însoțite de febră sau stare generală de rău. Aceste simptome pot fi un semn de infecție rară, dar gravă, care poate pune în pericol chiar viața, denumită fasciită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, infecție care distruge țesutul de sub piele. Gangrena Fournier trebuie tratată imediat.

Îngrijirea picioarelor

La fel ca în cazul tuturor pacienților cu diabet zaharat, este important să vă verificați picioarele cu regularitate și să respectați orice alte sfaturi referitoare la îngrijirea picioarelor pe care vi le oferă personalul medical.

Funcția rinichilor

Înainte de a începe tratamentul cu Glyxambi și cu regularitate pe durata tratamentului, medicul dumneavoastră va verifica cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră.

Glucoza urinară

Din cauza modului în care acționează acest medicament, veți avea zahăr în urină atunci când vi se efectuează analize de urină în timp ce luați acest medicament.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu au fost efectuate studii la acești pacienți.

Glyxambi împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. În mod special, trebuie să spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați următoarele medicamente:

- alte medicamente antidiabetice, cum sunt insulina sau o sulfoniluree. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să scădeți doza acestor medicamente, pentru a preveni o scădere prea mare a valorilor zahărului din sânge.
- medicamente utilizate pentru a elimina apa din organism (diuretice). Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă ceară să opriți utilizarea Glyxambi.
- medicamente care este posibil să aibă efect asupra descompunerii empagliflozinului sau linagliptinului în organism, cum sunt rifampicina (un antibiotic utilizat în tratamentul tuberculozei) sau anumite medicamente utilizate în tratamentul crizelor epileptice (cum sunt carbamazepina, fenobarbitalul sau fenitoina). Este posibil ca efectul Glyxambi să fie redus.
- litiu, deoarece Glyxambi poate scădea cantitatea de litiu din sânge.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă Glyxambi este dăunător pentru copilul nenăscut. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Nu se cunoaște dacă substanțele active din Glyxambi se elimină în laptele uman. Nu utilizați acest medicament dacă alăptați.

Nu se cunoaște dacă Glyxambi are efect asupra fertilității la oameni.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Glyxambi are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Utilizarea acestui medicament în asociere cu sulfoniluree sau cu insulină poate provoca o scădere prea accentuată a valorilor zahărului din sânge (hipoglicemie), ceea ce poate provoca simptome cum sunt tremurături, transpirații și modificări de vedere, care vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje sau instrumente dacă aveți oricare dintre aceste simptome în timp ce luați Glyxambi.

3. Cum să luați Glyxambi

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ce cantitate trebuie administrată

Doza inițială uzuală este de un comprimat filmat de Glyxambi 10 mg/5 mg (empagliflozin 10 mg și linagliptin 5 mg) o dată pe zi.

Medicul dumneavoastră va decide dacă este necesar să creșteți doza la un comprimat filmat de Glyxambi 25 mg/5 mg (empagliflozin 25 mg și linagliptin 5 mg) o dată pe zi. Dacă luați deja empagliflozin 25 mg și linagliptin 5 mg sub formă de comprimate separate și efectuați conversia la Glyxambi, puteți începe direct să utilizați Glyxambi 25 mg/5 mg.

Insuficiența renală

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme la nivelul rinichilor. Medicul dumneavoastră vă poate limita doza sau poate utiliza un alt medicament.

Insuficiența hepatică

Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți insuficiență hepatică severă. Glyxambi nu este recomandat și medicul dumneavoastră poate utiliza un alt medicament.

Vârstnici

Există o experiență redusă la pacienții în vârstă de 75 ani sau peste. Tratamentul cu Glyxambi nu trebuie inițiat la pacienți cu vârsta peste 75 ani.

Administrarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatul întreg, cu apă.
- Puteți să luați Glyxambi cu sau fără alimente.
- Puteți să luați comprimatul în orice moment al zilei. Cu toate acestea, încercați să îl luați la aceeași oră în fiecare zi. Acest lucru vă va ajuta să vă amintiți să îl luați.

Medicul dumneavoastră vă poate prescrie Glyxambi împreună cu un alt medicament antidiabetic. Amintiți-vă să luați toate medicamentele așa cum au fost prescrise de medicul dumneavoastră pentru a obține cele mai bune rezultate privind starea dumneavoastră de sănătate.

Dieta și exercițiul fizic adecvate ajută organismul dumneavoastră să utilizeze zahărul din sânge mai bine. Cât timp luați Glyxambi, este important să respectați dieta și programul de exerciții fizice recomandate de către medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Glyxambi decât trebuie

Dacă luați mai mult din acest medicament decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic sau mergeți

imediat la spital. Luați cu dumneavoastră ambalajul medicamentului.

Dacă uitați să luați Glyxambi

Ceea ce trebuie făcut în cazul în care uitați să luați un comprimat depinde de timpul rămas până la următoarea doză.

- Dacă sunt 12 ore sau mai mult până la următoarea doză, luați Glyxambi imediat ce vă aduceți aminte. În continuare luați doza următoare la ora obișnuită.
- Dacă sunt mai puțin de 12 ore până la următoarea doză, nu mai luați doza uitată. În continuare luați doza următoare la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă din acest medicament pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Glyxambi

Nu încetați să luați acest medicament înainte de a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră. Concentrațiile de zahăr din sângele dumneavoastră pot să crească dacă încetați să luați Glyxambi.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă aveți oricare din următoarele reacții adverse, adresați-vă imediat unui medic sau celui mai apropiat spital:

Cetoacidoză diabetică, observată cu frecvență rară (poate afecta până la 1 din 1000 persoane)

Acestea sunt semne de cetoacidoză diabetică (vezi și punctul 2, „Atenționări și precauții”):

- valori crescute ale „corpilor cetonici” în urină sau sânge
- pierdere rapidă în greutate
- senzație de rău sau stare de rău
- durere de stomac
- sete excesivă
- respirație rapidă și profundă
- confuzie
- somnolență sau oboseală neobișnuită
- miros dulceag al respirației, senzație de gust dulce sau metalic în gură sau un miros diferit al urinei sau transpirației.

Acestea pot apărea indiferent de valorile glicemiei. Medicul dumneavoastră poate decide să vă întrerupă temporar sau permanent tratamentul cu acest medicament.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Reacții alergice, observate mai puțin frecvent (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

Acest medicament poate cauza reacții alergice, care pot fi grave, incluzând erupții (urticarie) și umflarea feței, buzelor, limbii și gâtului, care pot produce dificultate în respirație sau la înghițire (angioedem).

Inflamația pancreasului (pancreatită), observată mai puțin frecvent

Acest medicament poate cauza pancreatită, care de obicei se prezintă ca o durere abdominală (de stomac) severă, persistentă, care se poate extinde la nivelul spatelui, adeseori însoțită de senzație de rău sau stare de rău. Medicul dumneavoastră va trebui să vă schimbe tratamentul.

Valori scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie), observate frecvent (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

Dacă luați Glyxambi împreună cu un alt medicament care poate provoca scăderea zahărului din sânge, cum este o sulfoniluree sau insulină, există un risc de a avea valori prea scăzute ale zahărului în sânge (hipoglicemie). Semnele valorilor prea scăzute ale zahărului în sânge pot include:

- tremurături, transpirație, senzație de neliniște intensă sau confuzie, bătăi ale inimii rapide
- senzație de foame intensă, durere de cap

Medicul dumneavoastră vă va spune care este tratamentul pentru valorile scăzute de zahăr în sânge și ce trebuie să faceți dacă prezentați oricare dintre semnele de mai sus. Dacă aveți simptome de scădere a zahărului din sânge, luați comprimate de glucoză, o gustare cu un conținut crescut de zahăr sau beți suc de fructe. Dacă este posibil, măsurați-vă valorile zahărului din sânge și odihniți-vă.

Infecții ale căilor urinare, observate frecvent

Semnele infecțiilor căilor urinare sunt:

- senzație de arsură la urinare
- urină cu aspect tulbure
- durere în pelvis sau la mijlocul spatelui (atunci când sunt infectați rinichii)

Urgența de a urina sau urinarea mai frecventă pot fi cauzate de mecanismul de acțiune al acestui medicament, dar având în vedere că acestea pot fi și semne de infecție a căilor urinare, dacă observați o intensificare a acestor simptome, trebuie, de asemenea, să vă adresați medicului dumneavoastră.

Pierdere de lichide corporale (deshidratare), observată mai puțin frecvent

Semnele de deshidratare nu sunt specifice, dar pot include:

- senzație de sete neobișnuită
- senzație de vertij sau amețeli atunci când vă ridicați în picioare
- leșin sau pierdere a cunoștinței

Alte reacții adverse în timpul administrării Glyxambi:

Observate frecvent

- infecții genitale cu levuri, de exemplu candida
- inflamarea nasului sau a gâtului (rinofaringită)
- tuse
- urinare mai abundentă decât de obicei sau nevoia de a urina mai frecvent
- mâncărime
- erupție trecătoare pe piele
- valori crescute ale amilazei în sânge
- valori crescute ale enzimei pancreatice lipază
- sete
- constipație

Observate mai puțin frecvent

- senzație de tensiune sau durere la golirea vezicii urinare
- analizele sangvine de laborator pot indica modificări ale concentrațiilor grăsimilor din sânge, o creștere a numărului de globule roșii din sânge (creștere a hematocritului) și modificări referitoare la funcția rinichilor (scădere a ratei de filtrare glomerulară și creștere a creatininei din sânge)

Observate rar

- ulceratii la nivelul gurii
- fasciită necrozantă care afectează perineul sau gangrenă Fournier, o infecție gravă care afectează țesuturile moi de la nivelul organelor genitale sau regiunii dintre organele genitale și anus

Observate foarte rar

- inflamație a rinichilor (nefrită tubulointerstițială)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- apariția de vezicule pe piele (pemfigoid bulos)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament

5. Cum se păstrează Glyxambi

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de intervenție neautorizată.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Glyxambi

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate filmate

- Substanțele active sunt empagliflozin și linagliptin. Fiecare comprimat filmat conține empagliflozin 10 mg și linagliptin 5 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: manitol (E421), amidon pregelatinizat (porumb), amidon de porumb, copovidonă, crospovidonă, talc și stearat de magneziu.
Film de acoperire: hipromeloză, manitol (E421), talc, dioxid de titan (E171), macrogol 6000 și oxid galben de fer (E172).

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate filmate

- Substanțele active sunt empagliflozin și linagliptin. Fiecare comprimat filmat conține empagliflozin 25 mg și linagliptin 5 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: manitol (E421), amidon pregelatinizat (porumb), amidon de porumb, copovidonă, crospovidonă, talc și stearat de magneziu.
Film de acoperire: hipromeloză, manitol (E421), talc, dioxid de titan (E171), macrogol 6000 și oxid roșu de fer (E172).

Cum arată Glyxambi și conținutul ambalajului

Glyxambi 10 mg/5 mg comprimate filmate sunt triunghiulare cu margini rotunjite, fețe plate și muchii teșite, de culoare galben-deschis. Acestea sunt inscripționate cu „10/5” pe o parte și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă parte. Fiecare față a comprimatului are o lungime de 8 mm.

Glyxambi 25 mg/5 mg comprimate filmate sunt triunghiulare cu margini rotunjite, fețe plate și muchii teșite, de culoare roz deschis. Acestea sunt inscripționate cu „25/5” pe o parte și cu sigla Boehringer Ingelheim pe cealaltă parte. Fiecare față a comprimatului are o lungime de 8 mm.

Glyxambi este disponibil în blistere din PVC/PVDC/aluminiu perforate pentru eliberarea unei unități dozate.

Mărimile ambalajelor sunt 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 și 100 x 1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lilly Deutschland GmbH

Tel. +49 (0) 6172 273 2222

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lilly S.A.

Tel: +34 91 663 50 00

France

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

Lilly France SAS

Tél: +33 1 55 49 34 34

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Lilly Portugal Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 412 66 00

România

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

Ireland

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

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.