

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obalené tablety
Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obalené tablety

Svetložlté, ploché, filmom obalené tablety v tvare zaobleného trojuholníka. Na jednej strane je vytlačený symbol spoločnosti Boehringer Ingelheim, na druhej strane je vytlačené „10/5“ (rozmery tablety: 8 mm každá strana).

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obalené tablety

Svetloružové, ploché, filmom obalené tablety v tvare zaobleného trojuholníka. Na jednej strane je vytlačený symbol spoločnosti Boehringer Ingelheim, na druhej strane je vytlačené „25/5“ (rozmery tablety: 8 mm každá strana).

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tableta Glyxambi, fixná kombinácia dávky empagliflozínu a linagliptínu, je indikovaná u dospelých vo veku 18 rokov a starších s diabetes mellitus 2. typu:

- na zlepšenie kontroly glykémie, ak metformín a/alebo sulfonylmočovina (SU) a niektorá z jednotlivých zložiek Glyxambi neposkytujú adekvátnu kontrolu glykémie,
- ak už sú pacienti liečení voľnou kombináciou empagliflozínu a linagliptínu.

(Pre dostupné údaje o skúmaných kombináciách pozri časť 4.2, 4.4, 4.5 a 5.1.)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná úvodná dávka je jedna filmom obalená tableta Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozínu s 5 mg linagliptínu) raz denne.

U pacientov, ktorí znášajú túto úvodnú dávku a vyžadujú ďalšiu kontrolu glykémie, je dávku možné zvýšiť na jednu filmom obalenú tabletu Glyxambi 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozínu s 5 mg linagliptínu) raz denne.

Ak sa Glyxambi používa v kombinácii s metformínom, v dávke metformínu je potrebné pokračovať.

Ak sa Glyxambi používa v kombinácii so sulfonylmočovinou alebo s inzulínom, na zníženie rizika hypoglykémie sa môže zväziť nižšia dávka sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časti 4.4, 4.5 a 4.8).

Pacienti, ktorí prechádzajú z empagliflozínu (denná dávka buď 10 mg, alebo 25 mg) a linagliptínu (denná dávka 5 mg) na Glyxambi, musia dostávať rovnakú dennú dávku empagliflozínu a linagliptínu vo fixnej kombinovanej dávke ako pri samostatných tabletách.

Vynechané dávky

Ak sa vynechá dávka a do ďalšej dávky zostáva 12 hodín alebo viac, dávka sa má užiť hneď, ako si pacient spomenie. Potom sa má nasledujúca dávka užiť vo zvyčajnom čase. Ak sa vynechá dávka a do ďalšej dávky zostáva menej ako 12 hodín, dávka sa má vynechať a ďalšiu dávku je potrebné užiť vo zvyčajnom čase. Nemá sa užiť dvojnásobná dávka ako náhrada za vynechanú dávku.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Glykemická účinnosť empagliflozínu je závislá od funkcie obličiek. Na zníženie kardiovaskulárneho rizika sa má u pacientov s eGFR nižšou ako 60 ml/min/1,73 m² ako doplnok k štandardnej starostlivosti používať dávka 10 mg empagliflozínu jedenkrát denne (pozri tabuľku 1). Keďže účinnosť znižovania glykémie empagliflozínu je u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek znížená a pravdepodobne chýba u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek, má sa v prípade potreby ďalšej kontroly glykémie zväziť prídanie iných antidiabetík. Odporúčania týkajúce sa úpravy dávky podľa eGFR alebo CrCl nájdete v tabuľke 1.

Tabuľka 1: Odporúčania týkajúce sa úpravy dávky^a

eGFR [ml/min/1,73 m ²] alebo CrCl [ml/min]	Empagliflozín	Linagliptín
≥ 60	Začnite s dávkou 10 mg. U pacientov, ktorí znášajú 10 mg a potrebujú ďalšiu kontrolu glykémie, sa môže dávka zvýšiť na 25 mg.	5 mg Nie je potrebná žiadna úprava dávky linagliptínu.
45 až < 60	Začnite s dávkou 10 mg. ^b U pacientov, ktorí už užívajú empagliflozín, sa má pokračovať s 10 mg.	
30 až < 45	Začnite s dávkou 10 mg. ^b U pacientov, ktorí už užívajú empagliflozín, sa má pokračovať s 10 mg. ^b	
< 30	Liečba empagliflozínom sa neodporúča.	

^a Pozri časti 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2

^b pacienti s diabetes mellitus 2. typu a diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením

Glyxambi sa nemá používať u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) ani u pacientov na dialýze. Na podporu používania lieku u týchto pacientov nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov (pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Expozícia empagliflozínu sa zvyšuje u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene a terapeutické skúsenosti u týchto pacientov sú obmedzené (pozri časť 5.2), a preto sa Glyxambi neodporúča používať v tejto populácii.

Staršie osoby

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky. U starších pacientov sa má vziať do úvahy funkcia obličiek a riziko deplécie objemu (pozri časti 4.4 a 4.8). Na základe veľmi obmedzených skúseností u pacientov vo veku 75 rokov a starších sa neodporúča začať liečbu s Glyxambi u týchto pacientov (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Glyxambi u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Tablety Glyxambi sú určené na perorálne použitie a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla kedykoľvek počas dňa v pravidelných intervaloch. Tablety prehltajte vcelku a zapite ich vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivá, na ktorúkoľvek inhibítor sodíko-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2), na ktorúkoľvek inhibítor dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Diabetická ketoacidóza

U pacientov liečených inhibítormi SGLT2, vrátane empagliflozínu, boli hlásené zriedkavé prípady diabetickej ketoacidózy (DKA), vrátane život ohrozujúcich a smrteľných prípadov. V mnohých prípadoch bol prejav tohto stavu atypický len s mierne zvýšenými hodnotami glukózy v krvi, nižšími ako 14 mmol/l (250 mg/dl). Nie je známe, či sa DKA vyskytuje s vyššou pravdepodobnosťou pri vyšších dávkach empagliflozínu.

Riziko výskytu DKA sa musí zväziť v prípade nešpecifických symptómov, ako sú nauzea, vracanie, anorexia, bolesť brucha, nadmerný smäd, ťažkosti s dýchaním, zmätenosť, neobvyklá únava alebo ospalosť. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, pacienti majú byť okamžite vyšetrení na ketoacidózu bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi.

U pacientov so suspektnou alebo diagnostikovanou DKA sa má liečba empagliflozínom okamžite prerušiť.

Liečba sa má prerušiť u pacientov hospitalizovaných kvôli závažným chirurgickým zákrokom alebo akútnym závažným ochoreniam. U týchto pacientov sa odporúča sledovať hladinu ketónov. Uprednostňuje sa meranie hladiny ketónov v krvi namiesto moču. Liečba empagliflozínom sa môže opäť začať, ak je hladina ketónov normálna a stav pacienta je stabilizovaný.

Pred začatím liečby empagliflozínom sa majú zvažiť faktory v anamnéze pacienta, ktoré by ho mohli predisponovať na ketoacidózu.

Medzi pacientov, u ktorých môže byť vyššie riziko DKA, patria pacienti s nízkou funkčnou rezervou beta buniek (napr. pacienti trpiaci diabetom 2. typu s nízkou hladinou C-peptidu alebo latentným autoimunitným diabetom dospelých (LADA) alebo pacienti s pankreatitídou v anamnéze), pacienti s ochoreniami vedúcimi k obmedzenému príjmu potravy alebo k závažnej dehydratácii, pacienti, u ktorých sú dávky inzulínu znížené, a pacienti so zvýšenou potrebou inzulínu z dôvodu akútneho ochorenia, chirurgického zákroku alebo nadmerného požívania alkoholu. U týchto pacientov sa inhibítory SGLT2 majú používať s opatrnosťou.

Obnovenie liečby inhibítormi SGLT2 u pacientov s anamnézou DKA počas liečby inhibítormi SGLT2 sa neodporúča s výnimkou prípadov, keď bol identifikovaný a vyriešený iný jednoznačný spúšťací faktor.

Glyxambi sa nemá používať na liečbu pacientov s diabetom mellitus 1. typu. Údaje z programu klinických skúšaní u pacientov s diabetom 1. typu preukázali zvýšený výskyt DKA s častou frekvenciou pacientov liečených empagliflozínom 10 mg a 25 mg ako doplnkom k inzulínu v porovnaní s placebom.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s eGFR pod 60 ml/min/1,73 m² alebo CrCl < 60 ml/min je denná dávka empagliflozínu/linagliptínu obmedzená na 10 mg/5 mg (pozri časť 4.2). Empagliflozín/linagliptín sa neodporúča používať, ak je eGFR nižšia ako 30 ml/min/1,73 m² alebo CrCl je nižší ako 30 ml/min. Empagliflozín/linagliptín sa nemá používať u pacientov s ESRD ani u pacientov na dialýze. Na podporu jeho používania u týchto pacientov nie je k dispozícii dostatočné množstvo údajov (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

Sledovanie funkcie obličiek

Odporúča sa, aby sa funkcia obličiek zhodnotila nasledovne:

- pred začiatkom liečby empagliflozínom/linagliptínom a pravidelne počas liečby, t. j. aspoň raz za rok (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2),
- pred začiatkom súbežnej liečby akýmkoľvek liekom, ktorý môže mať negatívny vplyv na funkciu obličiek.

Poškodenie pečene

Pri empagliflozíne sa v klinických skúšaní hlásili prípady poškodenia pečene. Príčinný vzťah medzi empagliflozínom a poškodením pečene sa nestanovil.

Zvýšený hematokrit

Pri liečbe empagliflozínom bolo pozorované zvýšenie hematokritu (pozri časť 4.8).

Chronické ochorenie obličiek

Existujú skúsenosti s empagliflozínom na liečbu diabetu u pacientov s chronickým ochorením obličiek (eGFR \geq 30 ml/min/1,73 m²) s albuminúriou aj bez nej. U pacientov s albuminúriou môže byť prínos liečby empagliflozínom vyšší.

Riziko deplécie objemu

Na základe mechanizmu účinku inhibítorov SGLT2 môže osmotická diuréza sprevádzajúca terapeutickú glukozúriu viesť k miernemu poklesu krvného tlaku (pozri časť 5.1). U pacientov, pre ktorých môže pokles krvného tlaku vyvolaný empagliflozínom predstavovať riziko, ako sú pacienti so

známym kardiovaskulárnym ochorením, pacienti užívajúci liečbu antihypertenzívami (napr. tiazid a kľúčkové diuretiká, pozri aj časť 4.5) s hypotenziou v anamnéze alebo pacienti vo veku 75 rokov a starší, sa má preto postupovať opatrne.

V situáciách, ktoré môžu viesť k strate tekutín (napr. ochorenie gastrointestinálneho traktu), sa u pacientov užívajúcich empagliflozín odporúča pozorné sledovanie stavu objemu (napr. telesné vyšetrenie, merania krvného tlaku, laboratórne vyšetrenia vrátane hematokritu) a elektrolytov. Kým nedôjde k náprave straty tekutín, má sa zvážiť dočasné prerušenie liečby Glyxambi.

Staršie osoby

Vyššie riziko nežiaducich reakcií v dôsledku deplécie objemu bolo hlásené u pacientov vo veku 75 rokov a starších, ktorí boli liečení empagliflozínom, obzvlášť pri dávke 25 mg/deň (pozri časť 4.8). Preto je potrebné venovať zvýšenú pozornosť príjmu tekutín v prípade súbežného podávania liekov, ktoré môžu spôsobovať depléciu objemu (napr. diuretiká, inhibítory ACE). Terapeutické skúsenosti s Glyxambi u pacientov starších ako 75 rokov sú obmedzené a skúsenosti u pacientov vo veku 85 rokov a starších nie sú dostupné. V tejto populácii sa neodporúča začínať liečbu Glyxambi (pozri časť 4.2).

Infekcie močových ciest

V klinických skúšaní s Glyxambi bol výskyt infekcií močových ciest celkovo podobný u pacientov liečených Glyxambi a u pacientov liečených empagliflozínom alebo linagliptínom. Frekvencie výskytu sú porovnateľné s výskytom infekcií močových ciest pri klinických skúšaní empagliflozínu (pozri časť 4.8).

V súhrnných placebom kontrolovaných dvojito zaslepených skúšaní v trvaní 18 až 24 týždňov celková frekvencia výskytu infekcie močových ciest, ktorá sa hlásila ako nežiaduca udalosť, bola u pacientov liečených 25 mg empagliflozínu a placebom podobná a u pacientov liečených 10 mg empagliflozínu bola vyššia (pozri časť 4.8). U pacientov liečených empagliflozínom boli po uvedení lieku na trh zaznamenané prípady komplikovaných infekcií močových ciest vrátane pyelonefritídy a urosepsy. Pyelonefritída a ureosepsa neboli hlásené v klinických skúšaní u pacientov liečených Glyxambi. U pacientov s komplikovanými infekciami močových ciest sa má však zvážiť dočasné prerušenie liečby Glyxambi.

Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna)

U pacientov a pacientok užívajúcich inhibítory SGLT2 boli po uvedení lieku na trh hlásené prípady nekrotizujúcej fasciitídy perinea (známej tiež ako Fournierova gangréna). Ide o zriedkavú, ale závažnú a potenciálne život ohrozujúcu udalosť, ktorá vyžaduje urgentný chirurgický zákrok a antibiotickú liečbu.

Pacientov je potrebné upozorniť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, erytém alebo opuch v oblasti genitálií alebo perinea spolu s horúčkou alebo malátnosťou. Lekár si má byť vedomý, že nekrotizujúcej fasciitíde môže predchádzať urogenitálna infekcia alebo perineálny absces. V prípade podozrenia na Fournierovu gangrénu sa má podávanie Glyxambi prerušiť a má sa urýchlene začať liečba (zahŕňajúca antibiotiká a chirurgickú excíziu a vyčistenie rany).

Amputácie dolných končatín

Počas dlhodobých klinických skúšaní s ďalším inhibítorm SGLT2 sa pozoroval zvýšený počet prípadov amputácií dolných končatín (primárne prstov na nohe). Nie je známe, či to predstavuje skupinový účinok. Podobne ako pri všetkých diabetických pacientoch, je dôležité pacientov poučiť o bežnej preventívnej starostlivosti o nohy.

Zlyhanie srdca

Skúsenosti s empagliflozínom so zlyhaním srdca triedy I. – II. podľa klasifikácie Newyorskej srdcovej asociácie (NYHA) sú obmedzené a v klinických skúšaníach s empagliflozínom neexistujú žiadne skúsenosti so zlyhaním srdca triedy III. – IV. podľa klasifikácie NYHA. V skúšaní EMPA-REG OUTCOME bolo u 10,1 % pacientov hlásené srdcové zlyhanie na začiatku štúdie. Zníženie miery kardiovaskulárneho úmrtia u týchto pacientov bolo v súlade s celkovou populáciou v skúšaní.

Laboratórne vyhodnotenia moču

Vzhľadom na mechanizmus účinku empagliflozínu budú mať pacienti užívajúci Glyxambi pozitívny výsledok vyšetrenia glukózy v moči.

Interferencia s testom 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG)

Monitorovanie kontroly glykémie pomocou testu 1,5-AG sa neodporúča, pretože merania 1,5-AG sú pri vyhodnocovaní kontroly glykémie u pacientov užívajúcich inhibítory SGLT2 nespoľahlivé. Odporúča sa použitie alternatívnych metód monitorovania kontroly glykémie.

Akútna pankreatitída

Používanie inhibítorov dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4) bolo spojené s rizikom vzniku akútnej pankreatitídy. U pacientov užívajúcich linagliptín boli pozorované prípady akútnej pankreatitídy. V skúšaní kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti (CARMELINA) s mediánom obdobia sledovania 2,2 rokov, bola uznaná akútna pankreatitída hlásená u 0,3 % pacientov liečených linagliptínom a u 0,1 % pacientov užívajúcich placebo. Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy.

V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má liečba Glyxambi prerušiť. Ak sa akútna pankreatitída potvrdí, liečba Glyxambi sa nemá obnoviť. U pacientov s anamnézou pankreatitídy sa má postupovať s opatrnosťou.

Bulózny pemfigoid

U pacientov užívajúcich linagliptín bol pozorovaný bulózny pemfigoid. V štúdiu CARMELINA bol bulózny pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo. Ak existuje podozrenie na bulózny pemfigoid, je potrebné prerušiť podávanie lieku Glyxambi.

Použitie s liekmi, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu

Empagliflozín a linagliptín ako samostatné liečivá preukázali výskyt hypoglykémie porovnateľný s placebom pri použití samostatne alebo v kombinácii s inými antidiabetikami, o ktorých nie je známe, že by spôsobovali hypoglykémiu (napr. metformín, tiazolidindióny). Pri použití v kombinácii s antidiabetikami, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (napr. sulfonylmočoviny a/alebo inzulín), výskyt hypoglykémie pri oboch liečivách stúpol (pozri časť 4.8).

Nie sú dostupné údaje o riziku hypoglykémie pri Glyxambi používanom s inzulínom a/alebo sulfonylmočovinou. Odporúča sa opatrnosť, ak sa Glyxambi používa v kombinácii s antidiabetikami. Možno zvážiť zníženie dávky sulfonylmočoviny alebo inzulínu (pozri časť 4.2 a 4.5).

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne liekové interakčné štúdie s Glyxambi a inými liekmi, tieto štúdie sa však vykonali s jednotlivými liečivami.

Na základe výsledkov farmakokinetických štúdií sa neodporúča žiadna úprava dávky Glyxambi pri súbežnom podávaní s bežne predpísovanými liekmi okrem liekov uvedených nižšie.

Farmakodynamické interakcie

Inzulín a sulfonylmočoviny

Inzulín a sulfonylmočoviny môžu zvýšiť riziko hypoglykémie. Na zníženie rizika môže byť preto potrebná nižšia dávka inzulínu alebo sulfonylmočoviny, ak sa používa v kombinácii s Glyxambi (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

Diuretiká

Empagliflozín môže prispieť k diuretickému účinku tiazidu a kľúčkových diuretík a môže zvýšiť riziko dehydratácie a hypotenzie (pozri časť 4.4).

Farmakokinetické interakcie

Účinky iných liekov na empagliflozín

Empagliflozín sa väčšinou vylučuje v nezmenenej forme. Malá časť sa metabolizuje prostredníctvom uridín-5-difosfoglukuronyltransferázy (UGT), a preto sa neočakáva klinicky významný účinok inhibítorov UGT na empagliflozín (pozri časť 5.2). Účinok indukcie UGT na empagliflozín (napr. indukcia rifampicínom alebo fenytoínom) sa neskúmal. Súbežná liečba so známymi induktormi enzýmov UGT sa neodporúča z dôvodu možného rizika zníženej účinnosti empagliflozínu. Ak sa musí súbežne podávať induktor týchto enzýmov UGT, je vhodné monitorovať kontrolu glykémie na vyhodnotenie dostatočnej odpovede na Glyxambi.

Súbežné podávanie empagliflozínu s probenecidom, inhibítorom enzýmov UGT a OAT3, viedlo k 26 % zvýšeniu maximálnych plazmatických koncentrácií (C_{max}) empagliflozínu a k 53 % zvýšeniu plochy pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC). Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Interakčná štúdia s gemfibrozilom, inhibítorom transportérov OAT3 a OATP1B1/1B3 *in vitro*, preukázala, že sa po súbežnom podaní zvýšila C_{max} empagliflozínu o 15 % a AUC o 59 %. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Inhibícia transportérov OATP1B1/1B3 v dôsledku súbežného podávania s rifampicínom viedla k 75 % zvýšeniu C_{max} a k 35 % zvýšeniu AUC empagliflozínu. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Interakčné štúdie naznačujú, že farmakokinetika empagliflozínu nebola ovplyvnená súbežným podávaním s metformínom, glimepiridom, pioglitazónom, sitagliptínom, linagliptínom, warfarínom, verapamilom, ramiprilom, simvastatínom, torasemidom a hydrochlórotiazidom.

Účinky empagliflozínu na iné lieky

Empagliflozín môže zvýšiť vylučovanie lítia obličkami a hladiny lítia v krvi môžu byť znížené. Sérová koncentrácia lítia sa má po začatí liečby empagliflozínom a po zmenách dávky sledovať častejšie. Odkážte pacienta k lekárovi predpisujúcemu lítium, aby sledoval koncentráciu lítia v sére.

Interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že empagliflozín nemá žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glimepiridu, pioglitazónu, sitagliptínu, linagliptínu, simvastatínu, warfarínu, ramiprilu, digoxínu, diuretík a perorálnych kontraceptív.

Účinky iných liekov na linagliptín

Súbežné podávanie s rifampicínom znížilo expozíciu linagliptínu o 40 %, čo naznačuje, že účinnosť linagliptínu môže poklesnúť pri podávaní v kombinácii so silným induktorom P-glykoproteínu (P-gp) alebo izozýmu CYP3A4 cytochrómu P450 (CYP), najmä ak sa podávajú dlhodobo (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie s inými silnými induktormi P-gp a CYP3A4, ako je karbamazepín, fenobarbital a fenytoín, sa neskúmalo.

Súbežné podanie jednorazovej perorálnej dávky 5 mg linagliptínu a opakovaných perorálnych dávok 200 mg ritonaviru, silného inhibítora P-glykoproteínu a CYP3A4, zvýšilo AUC linagliptínu približne dvojnásobne a C_{max} trojnásobne. Koncentrácie neviazaného liečiva, ktoré sú pri terapeutickej dávke linagliptínu zvyčajne menšie než 1 %, sa po súbežnom podaní ritonaviru zvýšili 4- až 5-násobne. Simulácie plazmatických koncentrácií linagliptínu v rovnovážnom stave s ritonavírom a bez ritonaviru ukázali, že zvýšenie expozície nebude spojené so zvýšenou kumuláciou. Tieto zmeny vo farmakokinetike linagliptínu sa nepovažovali za klinicky významné. Preto sa nepredpokladajú klinicky významné interakcie s inými inhibítormi P-glykoproteínu/CYP3A4.

Interakčné štúdie vykonané u zdravých dobrovoľníkov naznačujú, že farmakokinetika linagliptínu nebola ovplyvnená súbežným podávaním s metformínom a glibenklamidom.

Účinky linagliptínu na ďalšie lieky

Linagliptín je na základe mechanizmu slabý kompetitívny a slabý až stredne silný inhibítor CYP izoenzýmu CYP3A4, no neinhibuje iné CYP izoenzýmy. Nie je induktorom CYP izoenzýmov. Linagliptín je substrát P-glykoproteínu a s nízkou účinnosťou inhibuje transport digoxínu sprostredkovaný P-glykoproteínom.

Linagliptín nemal žiaden klinicky významný účinok na farmakokinetiku metformínu, glibenklamidu, simvastatínu, pioglitazónu, warfarínu, digoxínu, empagliflozínu alebo perorálnych kontraceptív, čo poskytuje *in vivo* dôkaz o nízkej pravdepodobnosti vzniku liekových interakcií so substrátmi CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp a organického kationového transportéra (OCT).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití empagliflozínu a linagliptínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali, že empagliflozín a linagliptín v neskorom štádiu gravidity prechádzajú placentou, ale ani empagliflozín ani linagliptín nenaznačujú priame ani nepriame účinky z hľadiska skorého embryonálneho vývoja (pozri časť 5.3). Štúdie na zvieratách s empagliflozínom však preukázali nežiaduce účinky na postnatálny vývin (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Glyxambi počas gravidity.

Dojčenie

O vylučovaní empagliflozínu a linagliptínu do mlieka nie sú u ľudí k dispozícii žiadne údaje. Dostupné predklinické údaje pri zvieratách preukázali vylučovanie empagliflozínu a linagliptínu do mlieka. Riziko u novorodencov alebo dojčiat nemožno vylúčiť. Glyxambi sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nevykonalí sa žiadne skúšania o účinku lieku Glyxambi alebo jednotlivých liečiv na fertilitu u ľudí. Predklinické štúdie s empagliflozínom alebo linagliptínom ako samostatným liečivom nepreukázali priame ani nepriame účinky z hľadiska fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Glyxambi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, aby počas vedenia vozidiel a obsluhy strojov vykonali opatrenia na zabránenie hypoglykémii, najmä ak sa Glyxambi používa v kombinácii s inými antidiabetikami, o ktorých je známe, že spôsobujú hypoglykémiu (inzulín a analógy, sulfonylmočoviny).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšia nežiaduca reakcia bola infekcia močových ciest (7,5 % s Glyxambi 10 mg empagliflozín/5 mg linagliptín a 8,5 % s Glyxambi 25 mg empagliflozín/5 mg linagliptín) (pozri Popis vybraných nežiaducich reakcií). Najzávažnejšie nežiaduce reakcie boli ketoacidóza (< 0,1 %), pankreatitída (0,2 %), precitlivenosť (0,6 %) a hypoglykémia (2,4 %) (pozri časť 4.4).

Celkovo je bezpečnostný profil Glyxambi v súlade s bezpečnostnými profilmi jednotlivých liečiv (empagliflozín a linagliptín). Pri Glyxambi neboli zistené žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie uvedené v tabuľke nižšie (pozri tabuľku 2) sú zoradené podľa tried orgánových systémov a na základe bezpečnostných profilov monoliečby empagliflozínom a linagliptínom. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) alebo neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (MedDRA) hlásených z placebom kontrolovaných skúšaní a zo skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Frekvencia výskytu	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté Časté Časté Zriedkavé	Infekcia močových ciest ^{1,*} (vrátane pyelonefritídy a urosepsy) ⁴ Vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iné infekcie pohlavných orgánov ^{1,*} Nazofaryngitída ² Nekrotizujúca fasciitída perinea (Fournierova gangréna) [#]
Poruchy imunitného systému	Menej časté Menej časté	Precitlivenosť ² Angioedém ^{3,4} , urtikária ^{3,4}
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté Časté Zriedkavé	Hypoglykémia (pri užívaní so sulfonfylmočovinou alebo inzulínom) [*] Smäd Diabetická ketoacidóza ^{4,#}
Poruchy ciev	Menej časté	Deplécia objemu ^{1,*b}
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté	Kašeľ ²
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Menej časté Zriedkavé	Zápcha Pankreatitída ² Vred v ústach ³
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Časté Neznáme	Pruritus ¹ Vyrážka ^{3,4} Bulózny pemfigoid ^{2,a}
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté Menej časté Veľmi zriedkavé	Zvýšená miera močenia ^{1,*} Dyzúria ¹ Tubulointersticiálna nefritída ⁴
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté Časté Menej časté Menej časté Menej časté	Zvýšená hladina amylázy ² Zvýšená hladina lipázy ² Zvýšený hematokrit ^{1,5} Zvýšená hladina lipidov v sére ^{1,6} Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles glomerulárnej filtrácie ^{1,*}

¹ vyplýva zo skúseností s empagliflozínom

² vyplýva zo skúseností s linagliptínom

³ vyplýva zo skúseností po uvedení linagliptínu na trh

⁴ vyplýva zo skúseností po uvedení empagliflozínu na trh

⁵ Priemerné zmeny v porovnaní s východiskovou hodnotou hematokritu boli 3,3 % pre Glyxambi 10 mg/5 mg and a 4,2 % pre Glyxambi 25 mg/5 mg, v porovnaní s 0,2 % pre placebo. V klinickom skúšaní empagliflozínu sa hodnoty hematokritu vrátili späť k východiskovým hodnotám po 30-dňovom období sledovania po ukončení liečby.

⁶ Priemerné percentuálne nárasty v porovnaní s východiskovými hodnotami Glyxambi 10 mg/5 mg a 25 mg/5 mg oproti placebo boli pre celkový cholesterol 3,2 % a 4,6 % oproti 0,5 %, pre HDL-cholesterol 8,5 % a 6,2 % oproti 0,4 %, pre LDL-cholesterol 5,8 % a 11,0 % oproti 3,3 %, pre triglyceridy 0,5 % a 3,3 % oproti 6,4 %.

^a V skúšaní CARMELINA (pozri časť 5.1) bol bulózny pemfigoid hlásený u 0,2 % pacientov liečených linagliptínom a u žiadneho z pacientov užívajúcich placebo.

^b Združené údaje zo skúšaní s empagliflozínom u pacientov so zlyhávaním srdca (v ktorých mala polovica pacientov diabetes mellitus typu 2) ukázali vyššiu frekvenciu výskytu deplécie objemu („veľmi často“: 11,4 % pre empagliflozín v porovnaní s 9,7 % pre placebo).

[#] pozri časť 4.4

^{*} ďalšie informácie nájdete v odseku nižšie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

V združených klinických skúšaníach s Glyxambi u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a s nedostatočnou kontrolou glykémie pri metformíne bola frekvencia hlásených hypoglykemických udalostí 2,4 %. Výskyt potvrdených hypoglykemických udalostí bol nízky (< 1,5 %). Nebol prítomný žiadny viditeľný rozdiel vo výskyte u pacientov liečených rôznymi silami dávok Glyxambi v porovnaní s liečbou empagliflozínom alebo linagliptínom.

Jeden pacient zaznamenal po podaní Glyxambi potvrdenú (definovanú skúšajúcim) veľkú hypoglykemickú udalosť (definovanú ako udalosť vyžadujúcu pomoc) v aktívne alebo placebom kontrolovaných skúšaníach (celková frekvencia výskytu 0,1 %).

Na základe skúseností s empagliflozínom a linagliptínom sa očakáva nárast rizika hypoglykémie pri súbežne liečbe inzulínom a/alebo sulfonylmočovinou (pozri časť 4.4 a informácie nižšie).

Hypoglykémia pri empagliflozíne

Frekvencia výskytu hypoglykémie závisela od základnej liečby v príslušných skúšaníach a bola podobná ako pri monoliečbe empagliflozínom a placebom vo forme prídavnej liečby k liečbe metformínom a vo forme prídavnej liečby k liečbe pioglitazónom +/- metformín. Frekvencia pacientov s hypoglykémiou sa zvýšila u pacientov liečených empagliflozínom v porovnaní s placebom, ak sa liek podával vo forme prídavnej liečby k metformínu a sulfonylmočovine (10 mg empagliflozínu: 16,1 %, 25 mg empagliflozínu: 11,5 %, placebo: 8,4 %), vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu +/- metformín a +/- sulfonylmočovina (10 mg empagliflozínu: 19,5 %, 25 mg empagliflozínu: 28,4 %, placebo: 20,6 % počas úvodných 18 týždňov liečby, keď nebolo možné upravovať dávku inzulínu; 10 mg a 25 mg empagliflozínu: 36,1 %, placebo: 35,3 % počas 78-týždňového skúšania), a ako prídavná liečba k inzulínu vo viacerých injekčných dávkach s metformínom alebo bez neho (10 mg empagliflozínu: 39,8 %, 25 mg empagliflozínu: 41,3 %, placebo: 37,2 % počas úvodných 18 týždňov liečby, keď nebolo možné upravovať dávku inzulínu; 10 mg empagliflozínu: 51,1 %, 25 mg empagliflozínu: 57,7 %, placebo: 58 % počas 52 týždňového skúšania).

Závažná hypoglykémia pri empagliflozíne (udalosti vyžadujúce pomoc)

Frekvencia pacientov s veľkými hypoglykemickými udalosťami bola nízka (< 1 %) a bola podobná ako pri monoterapii empagliflozínom a placebom vo forme prídavnej liečby k liečbe metformínom so sulfonylmočovinou alebo bez nej alebo ako prídavná liečba k pioglitazónu s metformínom alebo bez neho.

Frekvencia pacientov so závažnými hypoglykemickými udalosťami sa zvýšila u pacientov liečených empagliflozínom v porovnaní s placebom, ak sa liek podával vo forme prídavnej liečby k bazálnemu inzulínu +/- metformín a +/- sulfonylmočovina (10 mg empagliflozínu: 0 %, 25 mg empagliflozínu: 1,3 %, placebo: 0 % počas úvodných 18 týždňov liečby, keď nebolo možné upravovať dávku inzulínu; 10 mg empagliflozínu: 0 %, 25 mg empagliflozínu: 1,3 %, placebo: 0 % počas 78-týždňového skúšania), a ako prídavná liečba k viacerým dávkam inzulínu s metformínom alebo bez neho (10 mg empagliflozínu: 1,6 %, 25 mg empagliflozínu: 0,5 %, placebo: 1,6 % počas úvodných 18 týždňov liečby, keď nebolo možné upravovať dávku inzulínu a počas 52 týždňového skúšania).

Hypoglykémia pri linagliptíne

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou v klinických skúšaníach s linagliptínom bola hypoglykémia, ktorá sa pozorovala pri trojkombinácii linagliptín plus metformín plus sulfonylmočovina (22,9 % verus 14,8 % pri placebe).

Hypoglykémie v placebom kontrolovaných skúšaníach (10,9 %; N= 471) boli mierne (80 %; N= 384), stredne závažné (16,6 %; N= 78) alebo závažné (1,9 %; N= 9) z hľadiska intenzity.

Infekcia močových ciest

V klinických skúšaníach s Glyxambi sa nepozoroval významný rozdiel vo frekvencii infekcií močových ciest u pacientov liečených Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 8,5 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 7,5 %) v porovnaní s pacientami liečenými empagliflozínom a linagliptínom. Frekvencie sú porovnateľné s frekvenciami hlásenými z klinických skúšaní s empagliflozínom (pozri aj časť 4.4).

V skúšaníach s empagliflozínom bola celková frekvencia výskytu infekcie močových ciest u pacientov liečených 25 mg empagliflozínu a placebom (7,0 % a 7,2 %) podobná a u pacientov liečených 10 mg empagliflozínu (8,8 %) bola vyššia. Podobne ako pri placebe sa infekcia močových ciest hlásila častejšie pri empagliflozíne u pacientov s chronickými alebo opätovne sa vyskytujúcimi infekciami močových ciest v anamnéze. Závažnosť infekcií močových ciest bola podobná u pacientov liečených placebom s hláseniami miernej, strednej a závažnej intenzity. Infekcia močových ciest sa hlásila častejšie u žien liečených empagliflozínom v porovnaní s placebom; u mužov však táto situácia nenastala.

Vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iná infekcia pohlavných orgánov

V klinických skúšaníach s Glyxambi boli infekcie pohlavných orgánov u pacientov liečených Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 3,0 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 2,5 %) hlásené častejšie ako pri linagliptíne, ale menej často ako pri empagliflozíne. Celkovo sú frekvencie pri Glyxambi porovnateľné s frekvenciami hlásenými z klinických skúšaní s empagliflozínom.

V skúšaníach s empagliflozínom sa častejšie hlásila vaginálna kandidóza, vulvovaginitída, balanitída a iné infekcie pohlavných orgánov pri 10 mg empagliflozínu (4,0 %) a 25 mg empagliflozínu (3,9 %) v porovnaní s placebom (1,0 %). Tieto infekcie sa hlásili častejšie u žien liečených empagliflozínom v porovnaní s placebom a odlišnosť vo frekvencii výskytu bola menej výrazná u mužov. Intenzita infekcií pohlavných orgánov bola mierna až stredne závažná, žiadna nebola závažná.

Zvýšená miera močenia

V klinických skúšaníach s Glyxambi bola zvýšená miera močenia u pacientov liečených Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 2,6 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 1,4 %) hlásená častejšie ako pri linagliptíne, a s podobnou frekvenciou ako pri empagliflozíne. Celkovo sú frekvencie pri Glyxambi porovnateľné s frekvenciami hlásenými z klinických skúšaní s empagliflozínom.

V klinických skúšaníach s empagliflozínom sa zvýšená miera močenia (vrátane vopred definovanej polakizúrie, polyúrie a noktúrie) vo vyšších frekvenciách pozorovala u pacientov liečených empagliflozínom (10 mg empagliflozínu: 3,5 %, 25 mg empagliflozínu: 3,3 %) v porovnaní s placebom (1,4 %). Intenzita zvýšenej miery močenia bola mierna až stredne závažná. Frekvencia výskytu hlásenej noktúrie bola pri placebe a empagliflozíne podobná (< 1 %).

Deplécia objemu

V klinických skúšaníach s Glyxambi sa nepozoroval viditeľný rozdiel vo frekvencii deplécie objemu u pacientov liečených Glyxambi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,8 %) v porovnaní s pacientami liečenými empagliflozínom a linagliptínom. Frekvencie sú porovnateľné s frekvenciami hlásenými z klinických skúšaní s empagliflozínom.

V klinických skúšaníach s empagliflozínom bola celková frekvencia výskytu deplécie objemu (vrátane vopred definovaných pojmov zníženého krvného tlaku (ambulantne), zníženého systolického krvného tlaku, dehydratácie, hypotenzie, hypovolémie, ortostatickej hypotenzie a synkopy) u pacientov liečených empagliflozínom (10 mg empagliflozínu: 0,6 %, 25 mg empagliflozínu: 0,4 %) a placebom (0,3 %) podobná. U pacientov vo veku 75 rokov a starších liečených 10 mg empagliflozínu (2,3 %) alebo 25 mg empagliflozínu (4,3 %) bola frekvencia výskytu deplécie objemu v porovnaní s placebom (2,1 %) zvýšená.

Zvýšená hladina kreatinínu v krvi/pokles glomerulárnej filtrácie

V klinických skúšaníach s Glyxambi boli frekvencia pacientov so zvýšenou hladinou kreatinínu v krvi (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0 %) a pokles rýchlosti glomerulárnej filtrácie (Glyxambi 25 mg/5 mg: 0,4 %; Glyxambi 10 mg/5 mg: 0,6 %) porovnateľné s hodnotami z klinického skúšania empagliflozínu.

V klinických skúšaníach s empagliflozínom bola celková frekvencia výskytu pacientov so zvýšenou hladinou kreatinínu v krvi a poklesom glomerulárnej filtrácie podobná pri empagliflozíne a placebe (nárast kreatinínu v krvi: empagliflozín 10 mg 0,6 %, empagliflozín 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 %, pokles glomerulárnej filtrácie: empagliflozín 10 mg 0,1 %, empagliflozín 25 mg 0 %, placebo 0,3 %).

Staršie osoby

V klinických skúšaníach bolo devätnásť pacientov vo veku 75 rokov a starších liečených s Glyxambi. Žiadny pacient nebol starší ako 85 rokov. Bezpečnostný profil Glyxambi sa u starších osôb nelíšil. Na základe skúseností s empagliflozínom môže byť u starších osôb vyššie riziko deplécie objemu (pozri časti 4.2, 4.4 a 5.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Jednorazové dávky až do 800 mg empagliflozínu (čo zodpovedá 32-násobku najvyššej odporúčanej dennej dávky) u zdravých dobrovoľníkov a opakované denné dávky až do 100 mg empagliflozínu (čo zodpovedá 4-násobku najvyššej odporúčanej dennej dávky) u pacientov s diabetes mellitus 2. typu nepreukázali v kontrolovaných klinických skúšaníach žiadny toxický účinok. Empagliflozín zvýšil vylučovanie glukózy močom, čo viedlo k zvýšeniu objemu moču. Pozorované zvýšenie objemu moču nezáviselo od dávky. U ľudí neexistujú žiadne skúsenosti s dávkami nad 800 mg.

Počas kontrolovaných klinických štúdií so zdravými jedincami sa celkovo dobre tolerovali jednorazové dávky do 600 mg linagliptínu (čo zodpovedá 120-násobku odporúčanej dávky). U ľudí nie sú žiadne skúsenosti s dávkami nad 600 mg.

Liečba

V prípade predávkovania je odôvodnené uplatniť bežné podporné opatrenia, napr. odstrániť neabsorbovaný materiál z gastrointestinálneho traktu, použiť klinické monitorovanie a podľa potreby klinické opatrenia v nemocnici.

Odstránenie empagliflozínu hemodialýzou sa neskúmalo. Nepredpokladá sa eliminácia linagliptínu hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou v terapeuticky významnom rozsahu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, kombinácie perorálnych antidiabetík, ATC kód: A10BD19

Mechanizmus účinku

Glyxambi kombinuje dva lieky na liečbu hyperglykémie s komplementárnym mechanizmom účinku na zlepšenie kontroly glykémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu: empagliflozín, inhibítor kotransportéra sodíka a glukózy (SGLT2), a linagliptín, inhibítor DPP-4.

Empagliflozín

Empagliflozín je reverzibilný, vysoko účinný (IC₅₀ 1,3 nmol) a selektívny kompetitívny inhibítor SGLT2. Empagliflozín neinhibuje iné transportéry glukózy, ktoré sú dôležité pre transport glukózy do periférnych tkanív, a je 5 000-násobne selektívnejší pre SGLT2 v porovnaní so SGLT1, hlavným transportérom zodpovedným za vstrebávanie glukózy v čreve.

SGLT2 je vo vysokej miere exprimovaný v obličkách, zatiaľ čo k jeho expresii v iných tkanivách nedochádza alebo je veľmi nízka. Ako hlavný transportér zodpovedá za reabsorpciu glukózy z glomerulárneho filtrátu späť do krvného obehu. U pacientov s diabetes mellitus 2. typu a hyperglykémiou sa prefiltruje a reabsorbuje väčšie množstvo glukózy.

Empagliflozín zlepšuje kontrolu glykémie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu znížením reabsorpcie glukózy v obličkách. Množstvo glukózy vylúčené obličkami prostredníctvom tohto mechanizmu vylučovania glukózy do moču závisí od koncentrácie glukózy v krvi a GFR. Inhibícia SGLT2 u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a hyperglykémiou vedie k rozsiahlemu vylučovaniu glukózy do moču. Úvodné podávanie empagliflozínu navyše zvyšuje vylučovanie sodíka, čo spôsobuje osmotickú diurézu a zníženie intravaskulárneho objemu.

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu sa vylučovanie glukózy močom zvýšilo okamžite po prvej dávke empagliflozínu a pretrvávalo počas 24-hodinového intervalu dávkovania. Zvýšené vylučovanie glukózy močom sa na konci 4-týždňového obdobia liečby udržalo, pričom priemer bol približne 78 g/deň. Zvýšené vylučovanie glukózy močom viedlo u pacientov s diabetes mellitus 2. typu k okamžitému zníženiu plazmatickej hladiny glukózy.

Empagliflozín zlepšuje plazmatickú hladinu glukózy nalačno a aj po jedle. Mechanizmus účinku empagliflozínu nie je závislý od funkcie beta buniek a dráhy inzulínu a to prispieva k nízkemu riziku hypoglykémie. Zaznamenalo sa zlepšenie náhradných ukazovateľov funkcie beta buniek vrátane hodnotenia pomocou modelu homeostázy β (Homeostasis Model Assessment β , HOMA β). Navyše vylučovanie glukózy močom spúšťa úbytok kalórií spojený s úbytkom telesného tuku a znížením telesnej hmotnosti. Glukozúria pozorovaná pri empagliflozíne je spojená s diurézou, ktorá môže prispievať k pretrvávajúcemu a stredne závažnému zníženiu krvného tlaku. Glukozúria, nátriúria a osmotická diuréza pozorované pri empagliflozíne môžu prispievať k zlepšeniu kardiovaskulárnych výsledkov.

Linagliptín

Linagliptín je inhibítor DPP-4, enzýmu, ktorý sa podieľa na inaktivácii inkretínových hormónov GLP-1 a GIP (glukagónu podobný peptid-1, glukózo-dependenčný inzulínotropný polypeptid). Tieto hormóny sa rýchlo rozkladajú enzýmom DPP-4. Obidva inkretínové hormóny sú zapojené do fyziologickej regulácie homeostázy glukózy. Inkretíny sa vylučujú pri nízkej bazálnej hladine počas dňa a hladiny stúpajú bezprostredne po požití jedla. GLP-1 a GIP zvyšujú biosyntézu inzulínu a sekréciu z pankreatických beta buniek v prítomnosti normálnych alebo zvýšených hladín glukózy v krvi. Okrem toho GLP-1 znižuje aj sekréciu glukagónu z pankreatických alfa buniek, čo vedie k zníženiu výdaja glukózy pečeňou. Linagliptín sa veľmi účinne reverzibilným spôsobom viaže na DPP-4, a tak vedie k trvalému zvýšeniu a predĺženiu hladín aktívneho inkretínu. Linagliptín zvyšuje sekréciu inzulínu v závislosti od glukózy a znižuje sekréciu glukagónu, čo vedie k celkovému zlepšeniu glukózovej homeostázy. Linagliptín sa selektívne viaže na DPP-4 a vykazuje > 10 000-násobnú selektivitu oproti aktivite DPP-8 alebo DPP-9 *in vitro*.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Do klinických skúšaní na vyhodnotenie bezpečnosti a účinnosti Glyxambi bolo zaradených celkovo 2 173 pacientov s diabetes mellitus 2. typu a nedostatočnou kontrolou glykémie. 1 005 pacientov bolo liečených Glyxambi 10 mg empagliflozínu/5 mg linagliptínu alebo 25 mg empagliflozínu/5 mg linagliptínu. V klinických skúšaniach boli pacienti liečení maximálne 24 alebo 52 týždňov.

Glyxambi ako prídavná liečba k metformínu

Pacienti skúšania s faktoriálnym dizajnom s nedostatočnou kontrolou pri metformíne boli liečení 24 týždňov s Glyxambi 10 mg/5 mg, Glyxambi 25 mg/5 mg, empagliflozínom 10 mg, empagliflozínom 25 mg alebo linagliptínom 5 mg. Liečba s Glyxambi viedla k štatisticky významnému zlepšeniu HbA_{1c} (pozri tabuľku 3) a hladiny glukózy nalačno (FPG) v porovnaní s 5 mg linagliptínu, ako aj v porovnaní s 10 mg alebo 25 mg empagliflozínu. Glyxambi spôsobil aj štatisticky významné zlepšenie telesnej hmotnosti v porovnaní s linagliptínom 5 mg.

Tabuľka 3 Parametre účinnosti v klinickom skúšaní porovnávajúcom Glyxambi s jednotlivými liečivami ako prídavnú liečbu u pacientov s nedostatočnou kontrolou pri metformíne

	Glyxambi 25 mg/5 mg	Glyxambi 10 mg/5 mg	empagliflozín 25 mg	empagliflozín 10 mg	linagliptín 5 mg
Primárny koncový ukazovateľ: HbA_{1c} (%) – 24 týždňov					
Počet analyzovaných pacientov	134	135	140	137	128
Priemerná východisková hodnota (SE)	7,90 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8,00 (0,08)	8,02 (0,08)
Zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou v 24. týždni ¹ : - upravený priemer ² (SE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,70 (0,06)
Porovnanie s empagliflozínom ¹ : - upravený priemer ² (SE) - 95,0 % CI - p-hodnota	v porovnaní s 25 mg -0,58 (0,09) -0,75; -0,41 < 0,0001	v porovnaní s 10 mg -0,42 (0,09) -0,59; -0,25 < 0,0001	--	--	--
Porovnanie s linagliptínom 5 mg ¹ : - upravený priemer ² (SE) - 95,0 % CI - p-hodnota	-0,50 (0,09) -0,67; -0,32 < 0,0001	-0,39 (0,09) -0,56; -0,21 < 0,0001	--	--	--

¹ Prevod hodnôt posledného sledovania (pred záchrannou liečbou glykémie) (LOCF)

² Priemer upravený podľa východiskovej hodnoty a stratifikácie

V preddefinovanej podskupine pacientov s východiskovou hodnotou HbA_{1c} vyššou alebo rovnajúcou sa 8,5 % bol pokles od východiskovej hodnoty v HbA_{1c} s Glyxambi 25 mg/5 mg -1,8 % po 24 týždňoch (p < 0,0001 v porovnaní s linagliptínom 5 mg, p < 0,001 v porovnaní s empagliflozínom 25 mg) a s Glyxambi 10 mg/5 mg -1,6 % (p < 0,01 v porovnaní s linagliptínom 5 mg, n.s. v porovnaní s empagliflozínom 10 mg).

Celkovo, účinky na redukciu HbA_{1c} pozorované v 24. týždni pretrvávali aj v 52. týždni.

Empagliflozín u pacientov s nedostatočnou kontrolou pri metformíne a linagliptíne

Pacientom s nedostatočnou kontrolou pri maximálnej tolerovanej dávke metformínu bola po dobu 16 týždňov pridaná otvorená liečba linagliptínom 5 mg. Pacientom s nedostatočnou kontrolou po tomto 16-týždňovom období bola podaná dvojito zaslepená liečba s empagliflozínom 10 mg, empagliflozínom 25 mg alebo placebom po dobu 24 týždňov. Po tomto dvojito zaslepenom období liečba s empagliflozínom 10 mg a empagliflozínom 25 mg preukázala štatisticky významné zlepšenia HbA_{1c}, FPG a telesnej hmotnosti s porovnaním s placebom. Všetci pacienti počas skúšania pokračovali v liečbe metformínom a linagliptínom 5 mg. Štatisticky významný väčší počet pacientov s východiskovou hodnotou HbA_{1c} ≥ 7,0 % liečených obidvoma dávkami empagliflozínu dosiahol cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7 % v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 4). Po 24-týždňovej liečbe empagliflozínom klesol systolický aj diastolický krvný tlak, -2,6/-1,1 mmHg (n.s. v porovnaní s placebom pre SBP a DBP) s empagliflozínom 25 mg a -1,3/-0,1 mmHg (n.s. v porovnaní s placebom pre SBP a DBP) s empagliflozínom 10 mg.

Po 24 týždňoch bola použitá záchranná liečba u 4 (3,6 %) pacientov liečených empagliflozínom 25 mg a u 2 (1,8 %) pacientov liečených empagliflozínom 10 mg v porovnaní s 13 (12,0 %) pacientmi liečenými placebom (všetci pacienti liečení základnou liečbou metformínom + linagliptínom 5 mg).

Tabuľka 4 Parametre účinnosti v klinickom skúšaní porovnávajúcom empagliflozín s placebom ako prídavnú liečbu u pacientov s nedostatočnou kontrolou pri metformíne a linagliptíne 5 mg

	metformín + linagliptín 5 mg		
	empagliflozín 10 mg¹	empagliflozín 25 mg¹	placebo²
HbA_{1c} (%) – 24 týždňov³			
N	109	110	106
Východisková hodnota (priemer)	7,97	7,97	7,96
Zmena od východiskovej hodnoty (upravený priemer)	-0,65	-0,56	0,14
Porovnanie s placebom: (upravený priemer) (95 % CI) ²	-0,79 (-1,02; -0,55) P < 0,0001	-0,70 (-0,93; -0,46) P < 0,0001	
Telesná hmotnosť – 24 týždňov³			
N	109	110	106
Východisková hodnota (priemer) v kg	88,4	84,4	82,3
Zmena od východiskovej hodnoty (upravený priemer)	-3,1	-2,5	-0,3
Porovnanie s placebom (upravený priemer) (95 % CI) ¹	-2,8 (-3,5; -2,1) P < 0,0001	-2,2 (-2,9; -1,5) p < 0,0001	
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA_{1c} < 7 % s východiskovou hodnotou HbA_{1c} ≥ 7 % – 24 týždňov⁴			
N	100	107	100
Pacienti (%), ktorí dosiahli A _{1c} < 7 %	37,0	32,7	17,0
Porovnanie s placebom (pomer šanci) (95 % CI) ⁵	4,0 (1,9; 8,7)	2,9 (1,4; 6,1)	

¹ Pacienti randomizovaní do skupín s empagliflozínom 10 mg alebo 25 mg dostávali Glyxambi 10 mg/5 mg alebo 25 mg/5 mg so základnou liečbou metformínom.

² Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom dostávali placebo s linagliptínom 5 mg so základnou liečbou metformínom.

³ Modely zmiešaných účinkov pre opakované merania (MMRM) pri celom analyzovanom súbore FAS (OC) zahŕňajú východiskovú hodnotu HbA_{1c}, východiskovú hodnotu eGFR (MDRD), geografickú oblasť, návštevu, liečbu a liečbu podľa interakcie pri návšteve. Pre FPG je uvedená aj východisková hodnota FPG. Pre hmotnosť je uvedená aj východisková hodnota hmotnosti.

⁴ Nehodnotené z hľadiska štatistickej významnosti, nie je súčasťou sekvenčného testovania pre sekundárne koncové ukazovatele.

⁵ Logistická regresia pri FAS (NCF) zahŕňa východiskovú hodnotu HbA_{1c}, východiskovú hodnotu eGRF (MDRD), geografickú oblasť a liečbu, na základe pacientov s HbA_{1c} 7 % a viac na začiatku liečby.

V preddefinovanej podskupine pacientov s východiskovou hodnotou HbA_{1c} vyššou alebo rovnajúcou sa 8,5 % bol pokles od východiskovej hodnoty v HbA_{1c} s empagliflozínom 25 mg/linagliptín 5 mg -1,3 % po 24 týždňoch (p < 0,0001 v porovnaní s placebom a linagliptínom 5 mg) a s empagliflozínom 10 mg/linagliptínom 5 mg -1,3 % po 24 týždňoch (p < 0,0001 v porovnaní s placebom a linagliptínom 5 mg).

Linagliptín 5 mg u pacientov s nedostatočnou kontrolou pri metformíne a empagliflozín 10 mg a empagliflozín 25 mg

Pacientom s nedostatočnou kontrolou pri maximálnej tolerovanej dávke metformínu bola po dobu 16 týždňov pridaná otvorená liečba empagliflozínom 10 mg alebo empagliflozínom 25 mg. Pacientom s nedostatočnou kontrolou po tomto 16-týždňovom období bola podaná dvojito zaslepená liečba s linagliptínom 5 mg alebo placebom po dobu 24 týždňov. Po tomto dvojito zaslepenom období u oboch populácií (metformín + empagliflozín 10 mg a metformín + empagliflozín 25 mg) liečba s linagliptínom 5 mg preukázala štatisticky významné zlepšenia HbA_{1c} v porovnaní s placebom. Všetci pacienti počas skúšania pokračovali s liečbou metformínom a empagliflozínom. Štatisticky významný väčší počet pacientov s východiskovou hodnotou HbA_{1c} ≥ 7,0 % liečených linagliptínom dosiahol cieľovú hodnotu HbA_{1c} < 7 % v porovnaní s placebom (pozri tabuľku 5).

Tabuľka 5 Parametre účinnosti v klinických skúšaníach porovnávajúcich Glyxambi 10 mg/5 mg s empagliflozínom 10 mg, ako aj Glyxambi 25 mg/5 mg s empagliflozínom 25 mg vo forme prídavnej liečby u pacientov s nedostatočnou kontrolou s empagliflozínom 10 mg/25 mg a metformínom

	metformín + empagliflozín 10 mg		metformín + empagliflozín 25 mg	
	linagliptín 5 mg	placebo	linagliptín 5 mg	placebo
HbA_{1c} (%) – 24 týždňov¹				
N	122	125	109	108
Východisková hodnota (priemer)	8,04	8,03	7,82	7,88
Zmena od východiskovej hodnoty (upravený priemer)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,10
Porovnanie s placebom (upravený priemer) (95 % CI)	-0,32 (-0,52; -0,13) p = 0,0013		-0,47 (-0,66; -0,28) p < 0,0001	
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA_{1c} < 7 % s východiskovou hodnotou HbA_{1c} ≥ 7 % – 24 týždňov²				
N	116	119	100	107
Pacienti (%), ktorí dosiahli HbA _{1c} < 7 %	25,9	10,9	36,0	15,0
Porovnanie s placebom (pomer šanci) (95 % CI) ³	3,965 (1,771; 8,876) p = 0,0008		4,429 (2,097; 9,353) p < 0,0001	

Pacienti randomizovaní do skupiny s linagliptínom 5 mg dostávali fixnú kombináciu tabliet Glyxambi 10 mg/5 mg plus metformín alebo fixnú kombináciu tabliet Glyxambi 25 mg/5 mg plus metformín. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom dostávali placebo plus empagliflozín 10 mg plus metformín alebo placebo plus empagliflozín 25 mg plus metformín.

¹ Model MMRM pri FAS (OC) zahŕňa východiskovú hodnotu HbA_{1c}, eGFR (MDRD), geografickú oblasť, návštevu, liečbu a liečbu podľa interakcie pri návšteve. Pre FPG je uvedená aj východisková hodnota FPG.

² Nehodnotené z hľadiska štatistickej významnosti, nie je súčasťou sekvenčného testovania pre sekundárne koncové ukazovatele.

³ Logistická regresia pri FAS (NCF) východiskovú hodnotu zahŕňa HbA_{1c}, východiskovú hodnotu eGRF (MDRD), geografickú oblasť a liečbu, na základe pacientov s HbA_{1c} 7 % a viac na začiatku liečby.

Kardiovaskulárna bezpečnosť

Skúšanie kardiovaskulárnych výsledkov empagliflozínu (EMPA-REG OUTCOME)

Dvojito zaslepené placebom kontrolované skúšanie EMPA-REG OUTCOME porovnávalo združené dávky empagliflozínu 10 mg a 25 mg s placebom ako doplnok k bežnej liečbe u pacientov s diabetes typu 2 a existujúcim kardiovaskulárnym ochorením. Celkovo bolo liečených 7 020 pacientov (empagliflozín 10 mg: 2 345, empagliflozín 25 mg: 2 342, placebo: 2 333) a boli sledovaní v priemere

počas 3,1 rokov. Priemerný vek bol 63 rokov, priemerný HbA_{1c} bol 8,1 %, a 71,5 % boli muži. Vo východiskovom bode bolo 74 % pacientov liečených metformínom, 48 % inzulínom a 43 % sulfonylmočovinou. Približne polovica pacientov (52,2 %) mala eGFR 60-90 ml/min/1,73 m², 17,8 % 45-60 ml/min/1,73 m² a 7,7 % 30-45 ml/min/1,73 m².

V 12. týždni bolo pozorované upravené priemerné (SE) zlepšenie v hodnote HbA_{1c} v porovnaní s východiskovou hodnotou o 0,11 % (0,02) v skupine s placebom, 0,65 % (0,02) v skupine s 10 mg empagliflozínu a 0,71 % (0,02) v skupine s 25 mg empagliflozínu. Po prvých 12 týždňoch bola optimalizovaná kontrola glykémie nezávisle od skúmanej liečby. Účinok bol preto v 94. týždni oslabený, s upraveným priemerným (SE) zlepšením hodnoty HbA_{1c} 0,08 % (0,02) v skupine s placebom, 0,50 % (0,02) v skupine s 10 mg empagliflozínu a 0,55 % (0,02) v skupine s 25 mg empagliflozínu.

Empagliflozín bol účinnejší ako placebo pri prevencii primárneho kombinovaného cieľa kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mŕtvice. Účinok liečby bol daný významným znížením kardiovaskulárneho úmrtia bez významnej zmeny nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mŕtvice. Zníženie kardiovaskulárneho úmrtia bolo porovnateľné pre empagliflozín 10 mg a 25 mg a potvrdilo ho zlepšené celkové prežívanie (pozri tabuľku 6). V štúdií EMPA-REG OUTCOME bol účinok empagliflozínu na primárny kombinovaný cieľ kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mŕtvice vo vysokej miere nezávislý od kontroly glykémie alebo funkcie obličiek (eGFR) a vo všeobecnosti konzistentný vo všetkých kategóriách eGFR až po hodnotu eGFR 30 ml/min/1,73 m².

Tabuľka 6 Účinok liečby na primárny kombinovaný cieľ, jeho komponenty a úmrtnosť^a

	Placebo	Empagliflozín ^b
N	2 333	4 687
Čas do prvého výskytu KV úmrtia, nefatálneho IM alebo nefatálnej mŕtvice N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95,02 % CI)*		0,86 (0,74, 0,99)
p-hodnota pre superioritu		0,0382
KV úmrtie N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,62 (0,49, 0,77)
p-hodnota		< 0,0001
Nefatálny IM N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,87 (0,70, 1,09)
p-hodnota		0,2189
Nefatálna mŕtvice N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		1,24 (0,92, 1,67)
p-hodnota		0,1638
Celková úmrtnosť N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,68 (0,57, 0,82)
p-hodnota		< 0,0001
Nekardiovaskulárna úmrtnosť N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Pomer rizika v porovnaní s placebom (95 % CI)		0,84 (0,60, 1,16)

KV = kardiovaskulárne, IM = infarkt myokardu

^a Liečený súbor (LS), t.j. pacienti, ktorí dostali minimálne jednu dávku skúšaného lieku

^b Združené dávky empagliflozínu 10 mg a 25 mg

* Keďže údaje zo skúšania boli súčasťou predbežnej analýzy, uvádza sa 95,02 % interval spoľahlivosti s dvomi desatinnými miestami, čo zodpovedá p-hodnote pre významnosť nižšej ako 0,0498.

Účinnosť prevencie kardiovaskulárneho úmrtia nebola preukázateľne stanovená u pacientov používajúcich empagliflozín súbežne s inhibítormi DPP-4 ani u pacientov čiernej pleti, pretože zastúpenie týchto skupín v skúšaní EMPA-REG OUTCOME bolo obmedzené.

Srdcové zlyhanie vyžadujúce hospitalizáciu

V skúšaní EMPA-REG OUTCOME znížil empagliflozín v porovnaní s placebom riziko srdcového zlyhania vyžadujúce hospitalizáciu (empagliflozín 2,7 %; placebo 4,1 %; HR 0,65, 95 % CI 0,50; 0,85).

Nefropatia

V skúšaní EMPA-REG OUTCOME bola pre čas do prvej nefropatickej udalosti hodnota HR 0,61 (95 % CI 0,53; 0,70) pre empagliflozín (12,7 %) v porovnaní s placebom (18,8 %).

Okrem toho u pacientov s východiskovou makroalbuminúriou empagliflozín preukázal vyšší (HR 1,82, 95 % CI 1,40; 2,37) výskyt trvalej normo- alebo mikroalbuminúrie (49,7 %) v porovnaní s placebom (28,8 %).

Skúšanie kardiovaskulárnej a renálnej bezpečnosti linagliptínu (CARMELINA)

V dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní CARMELINA sa hodnotila kardiovaskulárna a renálna bezpečnosť linagliptínu oproti placebo ako doplnok k bežnej liečbe u pacientov s diabetes mellitus 2. typu a so zvýšeným kardiovaskulárnym (KV) rizikom, ktoré bolo v anamnéze potvrdené preukázaným makrovaskulárnym alebo renálnym ochorením. Celkovo bolo liečených 6 979 pacientov (linagliptín 5 mg: 3 494, placebo: 3 485) s mediánom obdobia sledovania 2,2 rokov. V populácii skúšania bolo zahrnutých 1 211 (17,4 %) pacientov vo veku ≥ 75 rokov, priemerná hodnota HbA_{1c} bola 8,0 %, 63 % bolo mužského pohlavia. Približne 19 % populácie malo hodnoty eGFR 45 - 60 ml/min/1,73 m², 28 % malo hodnoty 30 - 45 ml/min/1,73 m² a 15 % malo hodnoty < 30 ml/min/1,73 m².

Linagliptín nezvyšoval riziko kombinovaného koncového ukazovateľa KV úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu alebo nefatálnej mozgovej príhody (MACE-3) [HR = 1,02; (95 % CI 0,89; 1,17); p = 0,0002 pre non-inferioritu], ani riziko kombinovaného koncového ukazovateľa renálneho úmrtia, terminálneho štádia ochorenia obličiek (end stage renal disease, ESRD), trvalého zníženia eGFR o 40 % alebo viac [HR = 1,04; (95 % CI 0,89; 1,22)]. V analýzach týkajúcich sa progresie albuminúrie (zmena z normoalbuminúrie do mikro- alebo makroalbuminúrie, alebo z mikroalbuminúrie do makroalbuminúrie) bol odhadovaný pomer rizík 0,86 (95 % CI 0,78; 0,95) pre linagliptín oproti placebo. Okrem toho linagliptín nezvyšoval riziko hospitalizácie pre srdcové zlyhanie [HR = 0,90; (95 % CI 0,74; 1,08)]. Nebolo pozorované žiadne zvýšené riziko KV úmrtia alebo úmrtnosti zo všetkých príčin.

Údaje o bezpečnosti z tohto skúšania boli v súlade s predchádzajúcim známym profilom bezpečnosti linagliptínu.

Skúšanie kardiovaskulárnej bezpečnosti linagliptínu (CAROLINA)

V dvojito zaslepenom skúšaní CAROLINA s paralelnými skupinami sa hodnotila kardiovaskulárna bezpečnosť linagliptínu v porovnaní s glimepiridom ako doplnok k obvyklej liečbe u pacientov s diabetom 2. typu a so zvýšeným KV rizikom. Spolu bolo liečených 6 033 pacientov (linagliptín 5 mg: 3 023, glimepirid 1 mg až 4 mg: 3 010) s mediánom obdobia sledovania 6,25 roka. Priemerný vek bol 64 rokov, priemerná hodnota HbA_{1c} bola 7,15 % a 60 % bolo mužov. Približne 19 % populácie malo hodnoty eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

Skúšanie bolo navrhnuté tak, aby preukázalo non-inferioritu primárneho kardiovaskulárneho koncového ukazovateľa, ktorý bol kombináciou prvého výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu (IM) alebo nefatálnej mozgovej príhody (3P-MACE). Linagliptín nezvyšoval riziko kombinovaného koncového ukazovateľa KV úmrtia, nefatálneho infarktu myokardu

ani nefatálnej mozgovej príhody (MACE-3) [pomer rizík (HR) = 0,98, (95 % CI 0,84; 1,14), $p < 0,0001$ pre non-inferioritu] pri pridaní k obvyklej starostlivosti u dospelých pacientov s diabetom 2. typu so zvýšeným KV rizikom v porovnaní s glimepiridom (pozri tabuľku 7).

Tabuľka 7 Závažné nežiaduce kardiovaskulárne udalosti (MACE) a úmrtnosť podľa liečebnej skupiny v skúšaní CAROLINA

	Linagliptín 5 mg		Glimepirid (1 – 4 mg)		Pomer rizík (95 % CI)
	Počet jedincov (%)	Miera incidencie na 1000 PR*	Počet jedincov (%)	Miera incidencie na 1000 PR*	
Počet pacientov	3023		3010		
Primárny kombinovaný KV ukazovateľ (kardiovaskulárne úmrtie, nefatálny IM, nefatálna mozgová príhoda)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84; 1,14)**
Úmrtnosť zo všetkých príčin	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78; 1,06)
KV úmrtie	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81; 1,24)
Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92; 1,59)

* PR = pacientoroky

** Test porovnateľnosti s cieľom preukázať, že horná hranica 95 % CI pre pomer rizík je menej ako 1,3

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky skúšaní s Glyxambi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Rýchlosť a stupeň absorpcie empagliflozínu a linagliptínu v Glyxambi zodpovedá biologickej dostupnosti empagliflozínu a linagliptínu pri podávaní vo forme samostatných tabliet.

Farmakokinetické vlastnosti empagliflozínu a linagliptínu ako samostatných liekov boli rozsiahlo opísané u zdravých dobrovoľníkov a u pacientov s diabetes mellitus 2. typu. Farmakokinetické vlastnosti boli u zdravých osôb a u pacientov s diabetes mellitus 2. typu celkovo podobné.

Glyxambi preukázal podobný účinok s jedlom ako jednotlivé liečivá. Glyxambi sa preto môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Empagliflozín

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa empagliflozín rýchlo absorboval, pričom maximálne plazmatické koncentrácie sa vyskytli pri mediáne t_{max} 1,5 hodiny po podaní dávky. Plazmatické koncentrácie potom bifázicky klesli s rýchlou distribučnou fázou a relatívne pomalou terminálnou fázou. Pri 10 mg empagliflozínu užívanom jedenkrát denne bola priemerná plazmatická plocha pod krivkou závislosti koncentrácie od času (AUC) v rovnovážnom stave 1 870 nmol.h a C_{max} v rovnovážnom stave bola 259 nmol/l a pri 25 mg empagliflozínu bola AUC v rovnovážnom stave 4 740 nmol.h a 687 nmol/l. Systémová expozícia empagliflozínu sa zvýšila proporcionálne k dávke. Farmakokinetické parametre jednorazovej dávky a ustáleného stavu empagliflozínu boli podobné, čo naznačuje lineárnu farmakokinetiku z hľadiska času.

Podávanie 25 mg empagliflozínu po konzumácii jedla s vysokým obsahom tuku a vysokokalorického

jedla viedlo k mierne nižšej expozícii; AUC sa znížila približne o 16 % a C_{max} približne o 37 % v porovnaní so stavom nalačno. Pozorovaný vplyv jedla na farmakokinetiku empagliflozínu sa nepovažoval za klinicky významný a empagliflozín sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem v ustálenom stave bol na základe populačnej farmakokinetickej analýzy stanovený na 73,8 l. Po podaní perorálneho roztoku [^{14}C]-empagliflozínu zdravým dobrovoľníkom bolo rozdelenie červených krviniek približne 37 % a väzba na plazmatické bielkoviny bola 86 %.

Biotransformácia

V ľudskej plazme sa nestanovili žiadne hlavné metabolity a najviac zastúpenými metabolitmi boli tri glukuronidové konjugáty (2-, 3- a 6-O-glukuronid). Systémová expozícia každému metabolitu predstavovala menej ako 10 % celkového materiálu súvisiaceho s liekom. Štúdie *in vitro* naznačujú, že primárnou cestou metabolizmu empagliflozínu u ľudí je glukuronidácia prostredníctvom uridín 5'-difosfát glukuronyltransferáz UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 a UGT1A9.

Eliminácia

Na základe analýzy populačnej farmakokinetiky sa zdanlivý terminálny polčas eliminácie empagliflozínu stanovil na 12,4 hodiny a zdanlivý klírens po perorálnom podaní bol 10,6 l/hodinu. Interindividuálne variability klírnsu empagliflozínu po perorálnom podaní boli 39,1 % a reziduálne variability klírnsu empagliflozínu po perorálnom podaní boli 35,8 %. Pri dávkovaní jedenkrát denne sa ustálené plazmatické koncentrácie empagliflozínu dosiahli po piatej dávke. V súlade s polčasom sa v rovnovážnom stave pozorovala akumulácia až do 22 % s ohľadom na plazmatickú AUC.

Po podaní perorálneho roztoku [^{14}C]-empagliflozínu zdravým jedincom sa približne 96 % podanej izotopom značenej látky vylúčilo stolicou (41 %) alebo močom (54 %). Väčšina izotopom značenej látky vylúčenej stolicou bola vo forme nezmeneného materského liečiva a približne polovica izotopom značenej látky sa vo forme nezmeneného materského liečiva vylúčila do moču.

Linagliptín

Absorpcia

Po perorálnom podaní 5 mg dávky zdravým dobrovoľníkom alebo pacientom sa linagliptín rýchlo absorboval s výskytom maximálnych plazmatických koncentrácií (medián T_{max}) o 1,5 hodiny po podaní dávky.

Po podávaní 5 mg linagliptínu jedenkrát denne sa dosiahol rovnovážny stav plazmatických koncentrácií po tretej dávke. Plazmatická AUC linagliptínu stúpila približne o 33 % po 5 mg dávkach v rovnovážnom stave v porovnaní s prvou dávkou. Intraindividuálne a interindividuálne koeficienty variácie pre AUC linagliptínu boli malé (12,6, % respektíve 28,5 %). Z dôvodu väzby linagliptínu na DPP-4 závislej od koncentrácie nie je farmakokinetika linagliptínu pri celkovej expozícii lineárna; celková plazmatická AUC linagliptínu vskutku stúpila pomalšie, než je úmerné dávke, zatiaľ čo AUC neviazaného linagliptínu stúpila takmer úmerne dávke.

Absolútna biologická dostupnosť linagliptínu je približne 30 %. Súbežná konzumácia jedla s vysokým obsahom tuku a linagliptínu predĺžila čas do dosiahnutia C_{max} o 2 hodiny a znížila C_{max} o 15 %, nepozoroval sa však žiadny vplyv na $AUC_{0-72 h}$. Žiadny klinicky významný účinok zmien C_{max} a T_{max} sa neočakáva; preto sa linagliptín môže podávať s jedlom alebo bez jedla.

Plazmatické koncentrácie $AUC_{\tau,ss}$ a $C_{max,ss}$ linagliptínu v rovnovážnom stave boli 153 nmol*hr/l a 12,9 nmol/l pre linagliptín 5 mg raz denne po dobu 7 dní.

Distribúcia

V dôsledku väzby na tkanivá je priemerný zdanlivý distribučný objem v rovnovážnom stave po jednorazovej intravenózne dávke 5 mg linagliptínu zdravým jedincom približne 1 110 litrov, čo poukazuje na to, že linagliptín sa extenzívne distribuuje do tkanív. Väzba linagliptínu na bielkoviny plazmy je závislá od koncentrácie, klesá približne z 99 % pri 1 nmol/l na 75 – 89 % pri ≥ 30 nmol/l, čo odráža saturáciu väzby na DPP-4 so zvyšovaním koncentrácie linagliptínu. Pri vysokých koncentráciách, kde je DPP-4 úplne saturovaný, sa 70 – 80 % linagliptínu viazalo na iné bielkoviny plazmy než DPP-4, a preto bolo 30 – 20 % v plazme neviazaného.

Biotransformácia

Po perorálnej dávke 10 mg [^{14}C] linagliptínu sa približne 5 % rádioaktivity vylúčilo do moču. V eliminácii linagliptínu hrá metabolizmus menej dôležitú úlohu. Detegoval sa jeden hlavný metabolit s relatívnou expozíciou 13,3 % linagliptínu v rovnovážnom stave, ktorý sa ukázal ako farmakologicky neaktívny, a teda neprispieva k inhibícii aktivity DPP-4 v plazme linagliptínom.

Eliminácia

Plazmatické koncentrácie linagliptínu klesajú trojfázovo s dlhým koncovým polčasom eliminácie (koncový polčas eliminácie pre linagliptín viac ako 100 hodín), čo sa prevažne spája s nasýtitelnou pevnou väzbou linagliptínu na DPP-4 a neprispieva ku kumulácii lieku. Efektívny polčas hromadenia linagliptínu stanovený na základe perorálneho podávania opakovaných dávok 5 mg linagliptínu je približne 12 hodín.

Po podaní perorálnej dávky [^{14}C] linagliptínu zdravým jedincom sa približne 85 % podanej rádioaktívne značenej látky vylúčilo stolicou (80 %) alebo močom (5 %) v priebehu 4 dní od podania. Renálny klírens v rovnovážnom stave bol približne 70 ml/min.

Porucha funkcie obličiek

Empagliflozín

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 18 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek približne o 20 %, u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 až < 90 ml/min/1,73 m²) o 66 % a u pacientov so zlyhávaním obličiek alebo ochorením obličiek v terminálnom štádiu (ESRD) približne o 48 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické hladiny empagliflozínu boli podobné u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a zlyhávaním obličiek/ESRD v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Maximálne plazmatické hladiny empagliflozínu boli o zhruba 20 % vyššie u jedincov s miernou a závažnou poruchou funkcie obličiek pri porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek. Analýza populačnej farmakokinetiky preukázala, že zdanlivý klírens po perorálnom podaní empagliflozínu sa znížil so znížením eGFR, čo viedlo k zvýšeniu expozície lieku (pozri časť 4.2).

Linagliptín

Na hodnotenie farmakokinetiky linagliptínu (dávka 5 mg) u pacientov s rôznymi stupňami chronickej renálnej insuficiencie v porovnaní so zdravými jedincami s normálnou funkciou obličiek sa vykonalo otvorené skúšanie s opakovaným podávaním. Skúšanie zahŕňalo pacientov s renálnou insuficienciou klasifikovanou na základe klírensu kreatinínu ako mierna (50 až < 80 ml/min), stredne ťažká (30 až < 50 ml/min) a ťažká (< 30 ml/min), ako aj pacientov s ESRD na hemodialýze. Okrem toho sa porovnávali pacienti s diabetes mellitus 2. typu a ťažkým poškodením funkcie obličiek (< 30 ml/min) s pacientmi s diabetes mellitus 2. typu a normálnou funkciou obličiek.

V podmienkach rovnovážneho stavu bola expozícia linagliptínu u pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek porovnateľná so zdravými jedincami. Pri stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek sa pozoroval mierny vzostup expozície asi o 1,7-násobok v porovnaní s kontrolnou skupinou. Expozícia pacientov s diabetes mellitus 2. typu s ťažkou renálnou insuficienciou sa zvýšila asi o

1,4-násobok v porovnaní s pacientmi s diabetes mellitus 2. typu s normálnou funkciou obličiek. Predpoklady rovnovážneho stavu pre AUC linagliptínu u pacientov s ESRD naznačili porovnateľnú expozíciu, ako bola u pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie obličiek. Okrem toho sa nepredpokladá eliminácia linagliptínu hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou v terapeuticky významnom rozsahu (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Empagliflozín

U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (podľa Child-Pughovej klasifikácie) sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 23 % a C_{max} približne o 4 %, u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 47 % a C_{max} približne o 23 % a u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sa AUC empagliflozínu zvýšila približne o 75 % a C_{max} približne o 48 % v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou pečene (pozri časť 4.2).

Linagliptín

U pacientov bez diabetu s miernou, stredne ťažkou a ťažkou hepatálnou insuficienciou (podľa Child-Pughovej klasifikácie) boli priemerné AUC a C_{max} linagliptínu podobné ako u zdravých jedincov po podaní opakovaných 5 mg dávok linagliptínu.

Index telesnej hmotnosti

Na základe indexu telesnej hmotnosti nie je potrebná žiadna úprava dávky Glyxambi. Index telesnej hmotnosti nemá na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku empagliflozínu alebo linagliptínu.

Pohlavie

Pohlavie nemalo na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku empagliflozínu alebo linagliptínu.

Rasa

Nepreukázal sa žiadny klinicky významný rozdiel vo farmakokinetike empagliflozínu alebo linagliptínu na základe analýzy populačnej farmakokinetiky a v cieľných skúšaní fázy I.

Staršie osoby

Vek nemal na základe analýzy populačnej farmakokinetiky žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku empagliflozínu alebo linagliptínu. Staršie osoby (vo veku 65 až 80 rokov) mali porovnateľné plazmatické koncentrácie linagliptínu v porovnaní s mladšími jedincami.

Pediatrická populácia

Empagliflozín

V pediatrickom skúšaní fázy 1 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti empagliflozínu (5 mg, 10 mg a 25 mg) u detí a dospievajúcich vo veku od ≥ 10 do < 18 rokov s diabetes mellitus 2. typu. Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli v súlade s odpoveďami pozorovanými u dospelých pacientov.

Linagliptín

V pediatrickom skúšaní fázy 2 sa skúmali farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti 1 mg a 5 mg linagliptínu u detí a dospievajúcich vo veku od ≥ 10 do < 18 rokov s diabetes mellitus 2. typu.

Pozorované farmakokinetické a farmakodynamické odpovede boli v súlade s odpoveďami pozorovanými u dospelých pacientov. Linagliptín 5 mg vykazoval priaznivejšie vlastnosti než 1 mg z hľadiska dolnej úrovne inhibície DPP-4 (72 % v porovnaní s 32 %, $p = 0,0050$) a numericky výraznejšie zníženie z hľadiska upravenej priemernej zmeny HbA_{1c} oproti východiskovej hodnote (-0,63 % v porovnaní s -0,48 %, n.s.). Z dôvodu obmedzeného množstva údajov sa majú tieto výsledky interpretovať obozretne.

Liekové interakcie

Neboli vykonané žiadne skúšania liekovej interakcie s Glyxambi a inými liekmi, tieto skúšania sa však vykonali s jednotlivými liečivami.

Hodnotenie empagliflozínu *in vitro*

Na základe štúdií *in vitro* empagliflozín neinhibuje, neinaktivuje ani neindukuje izoformy CYP450. Empagliflozín neinhibuje UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 alebo UGT2B7. Liekové interakcie týkajúce sa hlavných izoforiem CYP450 a UGT s empagliflozínom a súbežne podávanými substrátmi týchto enzýmov sa preto považujú za nepravdepodobné.

Údaje *in vitro* naznačujú, že primárnou cestou metabolizmu empagliflozínu u ľudí je glukuronidácia prostredníctvom uridín 5'-difosfát glukuronyltransferáz UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 a UGT2B7.

Empagliflozín je substrát ľudských vychytávacích transportérov OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, ale nie organických aniónových transportérov 1 (OAT1) a organických aniónových transportérov 2 (OCT2). Empagliflozín je substrát P-glykoproteínu (P-gp) a proteínu rezistencie rakoviny prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP).

Empagliflozín v terapeutických dávkach neinhibuje P-gp. Na základe štúdií *in vitro* sa považuje za nepravdepodobné, že by empagliflozín spôsoboval interakcie s liekmi, ktoré sú substrátmi P-gp. Súbežné podávanie digoxínu, substrátu P-gp, s empagliflozínom viedlo k 6 % zvýšeniu AUC a k 14 % zvýšeniu C_{max} digoxínu. Tieto zmeny sa nepovažovali za klinicky významné.

Empagliflozín *in vitro* neinhibuje ľudské vychytávacie transportéry, ako sú OAT3, OATP1B1 a OATP1B3, pri klinicky významných plazmatických koncentráciách a liekové interakcie so substrátmi týchto vychytávacích transportérov sa ako také považujú za nepravdepodobné.

Hodnotenie linagliptínu *in vitro*

Linagliptín bol substrát pre OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- a OCTN2, čo indikuje možné hepatálne vychytávanie prostredníctvom OATP8, renálne vychytávanie prostredníctvom OCT2 a renálnu sekreciu prostredníctvom OAT4, OCTN1 a OCTN2 a opätovnú absorpciu linagliptínu *in vivo*. Aktivity OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 a OATP2 boli mierne až slabo inhibované linagliptínom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecné toxikologické štúdie na potkanoch až do 13 týždňov boli vykonané v kombinácii s empagliflozínom a linagliptínom.

Fokálne oblasti hepatocelulárnej nekrózy sa nachádzali v kombinovaných skupinách pri $\geq 15: 30$ mg/kg linagliptínu: empagliflozínu (3,8-násobok klinickej expozície pre linagliptín a 7,8-násobok klinickej expozície pre empagliflozín), ako aj v skupine liečenej iba empagliflozínom, ale nie v kontrolnej skupine. Klinický význam tohto zistenia zostáva neurčitý.

Pri expozíciách, ktoré dostatočne presahujú expozíciu u ľudí po terapeutických dávkach, kombinácia empagliflozínu a linagliptínu nemala žiadne teratogénne účinky a nepreukázala ani toxicitu pre matku. Nežiaduce účinky na renálny vývoj neboli pozorované po podaní samotného empagliflozínu, samotného linagliptínu ani po podaní kombinácie týchto zložiek.

Empagliflozín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, fertility a skorého embryonálneho vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dlhodobých štúdiách toxicity pri hlodavcoch a psoch sa prejavy toxicity pozorovali pri expozíciách vyšších alebo rovnajúcich sa 10-násobku klinickej dávky empagliflozínu. Väčšina toxických účinkov bola identická so sekundárnymi farmakologickými vlastnosťami súvisiacimi s vylučovaním glukózy močom a nerovnováhou elektrolytov vrátane poklesu telesnej hmotnosti a telesného tuku, zvýšenej konzumácie jedla, hnačky, dehydratácie, poklesu sérovej hladiny glukózy a zvýšenia sérových hladín ostatných parametrov odzrkadľujúcich zvýšený metabolizmus bielkovín a glukoneogézu, zmien v močení, ako sú polyúria a glukozúria a mikroskopických zmien zahŕňajúcich tvorbu minerálov v obličkách a v niektorých mäkkých a vaskulárnych tkanivách. Mikroskopický dôkaz o účinkoch zosilnených farmakologických vlastností na obličky, ktoré sa pozorovali pri niektorých druhoch, zahŕňal tubulárnu dilatáciu a tvorbu minerálov v tubuloch a panvičke približne pri 4-násobnej klinickej AUC expozície empagliflozínu súvisiacej s 25 mg dávkou.

V 2-ročnej štúdií karcinogenity empagliflozín nezvýšil výskyt nádorov pri samičkách potkana až do najvyššej dávky 700 mg/kg/deň, ktorá zodpovedá približne 72-násobku maximálnej klinickej AUC expozície empagliflozínu. Pri samčekom potkana sa pri najvyššej dávke, ale nie pri 300 mg/kg/deň, čo zodpovedá 26-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu, pozorovali benígne vaskulárne proliferatívne lézie (hemangiómy) mezenterickej lymfatickej uzliny súvisiace s liečbou. Pri samčekom potkana sa pri dávke 300 mg/kg/deň a vyššej, ale nie pri dávke 100 mg/kg/deň, ktorá zodpovedá približne 18-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu, vo vyššej miere pozorovali nádory intersticiálnych buniek semenníkov. Obidva nádory boli časté pri potkanoch a je nepravdepodobné, že by sa vzťahovali na ľudí.

Empagliflozín nezvýšil výskyt nádorov pri samičkách myši pri dávkach až do 1 000 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 62-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu. Empagliflozín spôsobil vznik nádorov obličiek pri samčekom myši pri dávke 1 000 mg/kg/deň, ale nie pri dávke 300 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 11-násobku maximálnej klinickej expozície empagliflozínu. Mechanizmus účinku pri týchto nádoroch závisí od prirodzenej predispozície samčekov myši na renálnu patológiu a metabolická cesta neodráža stav u ľudí. Nádory obličiek pri samčekom myši sa nepovažujú za významné pre ľudí.

Pri expozíciách, ktoré dostatočne presahujú expozíciu u ľudí po terapeutických dávkach, empagliflozín nemal žiadne nežiaduce účinky na fertilitu ani skorý embryonálny vývin. Empagliflozín podávaný počas obdobia organogenézy nemal teratogénny účinok. Len pri dávkach toxických pre matky spôsoboval aj pokrivenie kostí končatiny pripotkanoch a zvýšený výskyt embryofetálnych potratov pri králikoch.

V štúdiách prenatalnej a postnatalnej toxicity empagliflozínu pri potkanoch sa pri expozíciách u matiek, ktoré predstavovali približne 4-násobok maximálnej klinickej expozície empagliflozínu, pozorovalo zníženie prírastku na hmotnosti mláďat. Pri systémovej expozícii ekvivalentnej maximálnej klinickej expozícii empagliflozínu sa žiadny takýto účinok nepozoroval. Význam týchto zistení pre ľudí nie je jasný.

V štúdiách juvenilnej toxicity empagliflozínu na potkanoch sa po podávaní empagliflozínu od 21. dňa po narodení do 90. dňa po narodení pozorovala pri mladých potkanoch minimálna až mierna renálna tubulárna a pelvická dilatácia iná ako nežiaduci účinok iba pri dávke 100 mg/kg/deň, čo zodpovedá približne 11-násobku maximálnej klinickej dávky 25 mg. Tieto zistenia chýbali po 13-týždňovom rekonvalescenčnom období bez lieku.

Linagliptín

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, genotoxicity, fertility a skorého embryonálneho vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V dlhodobých štúdiách toxicity pri hlodavcoch a opiciach rodu *Cynomolgus* sa prejavy toxicity pozorovali pri expozíciách vyšších alebo rovnajúcich sa 300-násobku klinickej dávky linagliptínu.

Pri myšiach a potkanoch sú pečeň, obličky a gastrointestinálny trakt hlavnými cieľovými orgánmi toxicity. Nežiaduce reakcie na reprodukčné orgány, štítnu žľazu a lymfatické orgány sa pozorovali u potkanov pri expozíciách vyšších ako 1 500-násobok klinickej expozície. Silné pseudoalergické reakcie sa pozorovali pri psoch pri stredných dávkach, pričom sekundárne spôsobovali kardiovaskulárne zmeny, ktoré sa považovali za špecifické pre psy. Pri opiciach rodu *Cynomolgus* boli cieľovými orgánmi toxicity pečeň, obličky, žalúdok, reprodukčné orgány, týmus, slezina a lymfatické uzliny pri viac ako 450-násobnej klinickej expozícii u ľudí. Pri viac ako 100-násobku expozície u ľudí bolo pri opiciach hlavným nálezom podráždenie žalúdka.

2-ročné štúdie karcinogenity po perorálnom podaní potkanom a myšiam neodhalili žiadne výskyt karcinogenity pri potkanoch alebo u samčekom myši. Signifikantne vyššia incidencia malígnych lymfómov len pri samičkách myši pri najvyššej dávke (> 200-násobok expozície u ľudí) sa nepovažuje za významnú pre ľudí. Na základe týchto štúdií nie sú žiadne obavy z hľadiska karcinogenity u ľudí.

Pri expozíciách, ktoré 900-násobne presahujú klinickú expozíciu, linagliptín nemal žiadne nežiaduce účinky na fertilitu ani skorý embryonálny vývin. Linagliptín podávaný počas obdobia organogenézy nemal teratogénny účinok. Len v dávkach toxických pre matky spôsoboval aj mierne zhoršenie osifikácie kostí pripotkanoch a zvýšený výskyt embryofetálnych potratov pri králikoch.

V štúdiách prenatálnej a postnatálnej toxicity linagliptínu pri potkanoch sa pri expozíciách matkám, ktoré predstavovali približne 1 500-násobok maximálnej klinickej expozície linagliptínu, pozorovalo zníženie prírastku na hmotnosti mláďat. Pri systémovej expozícii ekvivalentnej 49-násobku maximálnej klinickej expozície linagliptínu sa žiadny takýto účinok nepozoroval.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

manitol (E421)
hydrolyzát škrobu (kukuričného)
kukuričný škrob
kopovidón (nominálna K-hodnota 28)
krosopovidón (typ B)
mastenec
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza 2910
manitol (E421)
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol 6000
žltý oxid železitý (E172)

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

manitol (E421)
hydrolyzát škrobu (kukuričného)
kukuričný škrob
kopovidón (nominálna K-hodnota 28)
krospovidón (typ B)
mastenec
stearát horečnatý

Filmový obal

hypromelóza 2910
manitol (E421)
mastenec
oxid titaničitý (E171)
makrogol 6000
červený oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVDC/hliníkové blistre s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok.
Veľkosti balenia po 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalená tableta.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
5521 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRACNÉ ČÍSLA

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obalené tablety

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

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obalené tablety

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. november 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. júl 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Str. 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obalené tablety
empagliflozín/linagliptín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

7 x 1 filmom obalená tableta
10 x 1 filmom obalená tableta
14 x 1 filmom obalená tableta
28 x 1 filmom obalená tableta
30 x 1 filmom obalená tableta
60 x 1 filmom obalená tableta
70 x 1 filmom obalená tableta
90 x 1 filmom obalená tableta
100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Glyxambi 10 mg/5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTER (s perforáciou)

1. NÁZOV LIEKU

Glyxambi 10 mg/5 mg tablety
empagliflozín/linagliptín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obalené tablety
empagliflozín/linagliptín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

filmom obalená tableta

7 x 1 filmom obalená tableta
10 x 1 filmom obalená tableta
14 x 1 filmom obalená tableta
28 x 1 filmom obalená tableta
30 x 1 filmom obalená tableta
60 x 1 filmom obalená tableta
70 x 1 filmom obalená tableta
90 x 1 filmom obalená tableta
100 x 1 filmom obalená tableta

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Glyxambi 25 mg/5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH

BLISTER (s perforáciou)

1. NÁZOV LIEKU

Glyxambi 25 mg/5 mg tablety
empagliflozín/linagliptín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obalené tablety Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obalené tablety empagliflozín/linagliptín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Glyxambi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Glyxambi
3. Ako užívať Glyxambi
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Glyxambi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Glyxambi a na čo sa používa

Čo je Glyxambi

Glyxambi obsahuje dve liečivá nazývané empagliflozín a linagliptín. Každé patrí do skupiny liekov nazývaných „perorálne antidiabetiká“. Sú to lieky, ktoré sa užívajú ústami na liečbu cukrovky 2. typu.

Čo je cukrovka 2. typu?

Cukrovka 2. typu je stav, ktorého príčinou sú vaše gény a váš životný štýl. Ak máte cukrovku 2. typu, vaša podžalúdková žľaza nevytvára dostatočné množstvo inzulínu na kontrolu hladiny glukózy vo vašej krvi a vaše telo nie je schopné účinne využívať vlastný inzulín. Toto má za následok vysokú hladinu cukru vo vašej krvi, ktorá môže viesť k zdravotným problémom, ako je ochorenie srdca, ochorenie obličiek, slepota a nedostatočný krvný obeh vo vašich končatinách.

Ako účinkuje Glyxambi

Empagliflozín patrí do skupiny liekov nazývaných inhibitory kotransportéra 2 pre sodík a glukózu (SGLT2). Účinkuje tak, že blokuje proteín SGLT2 vo vašich obličkách. To spôsobuje, že cukor v krvi (glukóza) sa odstraňuje močom. Linagliptín funguje iným spôsobom, konkrétne tak, že umožňuje, aby podžalúdková žľaza produkovala viac inzulínu na zníženie hladiny glukózy v krvi. Robí to blokovaním proteínu nazývaného DPP-4. Tak Glyxambi znižuje množstvo cukru vo vašej krvi.

Na čo sa Glyxambi používa

- Glyxambi sa pridáva k metformínu a/alebo sulfonylmočovine (SU) na liečbu cukrovky 2. typu u dospelých pacientov vo veku 18 rokov a starších, ktorých cukrovka sa nedá kontrolovať liečbou metformínom a/alebo sulfonylmočovinou v kombinácii s empagliflozínim ani liečbou metformínom a/alebo sulfonylmočovinou v kombinácii s linagliptínom.
- Glyxambi možno používať aj ako alternatívu k užívaniu dvoch samostatných tabliet empagliflozínu a linagliptínu. Na zabránenie predávkovaniu nepokračujte v užívaní samostatných tabliet empagliflozínu a linagliptínu, ak užívate tento liek.

Je dôležité, aby ste pokračovali v diéte a v pláne cvičenia, ako vám odporúča váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užíjete Glyxambi

Neužívajte Glyxambi

- ak ste alergický na empagliflozín, linagliptín, ktorýkoľvek inhibítor SGLT2 (napr. dapagliflozín, kanagliflozín), ktorýkoľvek inhibítor DPP-4 (napr. sitagliptín, vildagliptín) alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, a počas liečby sa obráťte na svojho lekára:

- ak máte „cukrovku 1. typu“ (vaše telo vôbec nevytvára inzulín). U pacientov s cukrovkou 1. typu sa Glyxambi nemá používať.
- ak zaznamenáte rýchle chudnutie, nevoľnosť alebo vracanie, bolesti brucha, nadmerný smäd, rýchle a hlboké dýchanie, zmätenosť, nezvyčajnú ospalosť alebo únavu, sladkú vôňu vo vašom dychu, sladkú alebo kovovú chuť v ústach alebo iný zápach moču alebo potu. Ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu, pretože tieto príznaky môžu byť prejavom „diabetickej ketoacidózy“ – zriedkavého, ale závažného a niekedy život ohrozujúceho problému, ktorý môžete dostať pri cukrovke z dôvodu zvýšených hladín „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi, čo sa zistí pri vyšetreniach. Riziko vzniku diabetickej ketoacidózy môže byť zvýšené pri dlhodobom hladovaní, nadmernom požívaní alkoholu, dehydratácii (strate vody z tela) alebo pri náhlom znížení dávky inzulínu alebo pri zvýšení potreby inzulínu z dôvodu závažnej operácie alebo závažného ochorenia.
- ak užívate iné lieky proti cukrovke známe ako „sulfonylmočovina“ (napr. glimepirid, glipizid) a/alebo používate inzulín. Váš lekár bude možno chcieť znížiť dávku týchto liekov, ak ich užívate spolu s Glyxambi, aby sa zabránilo príliš veľkému poklesu hladiny cukru v krvi (hypoglykémia).
- ak máte alebo ste mali ochorenie podžalúdkovej žľazy.
- ak máte závažné problémy s obličkami. Váš lekár môže obmedziť vašu dennú dávku alebo vás môže požiadať, aby ste užívali iný liek (pozri tiež časť 3 „Ako užívať Glyxambi“).
- ak máte závažné problémy s pečeňou. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste užívali iný liek.
- ak u vás môže byť riziko dehydratácie, napríklad:
 - ak pocítujete nevoľnosť, ak máte hnačku alebo horúčku alebo nie ste schopný jesť alebo piť,
 - ak užívate lieky, ktoré zvyšujú produkciu moču [diuretiká] alebo znižujú krvný tlak,
 - ak máte viac ako 75 rokov.Možné príznaky sú uvedené v časti 4 pod nadpisom „dehydratácia“. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste Glyxambi prestali užívať dovtedy, kým sa stav neupraví, a predišli tak strate príliš veľkého množstva telesných tekutín. Opýtajte sa na spôsoby, ako zabrániť dehydratácii.
- Ak máte 75 rokov alebo viac, nezačínajte užívať Glyxambi.
- ak máte zvýšený podiel červených krviniek vo vašej krvi (hematokrit) pozorovaný v laboratórnych krvných testoch (pozri tiež časť 4, „Možné vedľajšie účinky“).

Ak počas liečby Glyxambi spozorujete niektorý z nasledujúcich príznakov, kontaktujte svojho lekára:

- ak máte príznaky akútneho zápalu podžalúdkovej žľazy, ako je pretrvávajúca, silná bolesť brucha. Možné prejavy sú uvedené v časti 4 „Možné vedľajšie účinky“. Váš lekár možno bude potrebovať zmeniť vašu liečbu.
- ak máte závažnú infekciu obličiek alebo močových ciest s horúčkou. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste Glyxambi prestali užívať dovtedy, kým sa stav neupraví.
- ak sa u vás vyskytnú pľuzgiere na koži, môže to byť prejavom ochorenia nazývaného bulóznym pemfigoid. Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať liek Glyxambi.

Ihneď kontaktujte svojho lekára, ak sa u vás vyskytne kombinácia príznakov zahŕňajúcich bolesť, citlivosť, začervenanie alebo opuch pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom spolu s horúčkou alebo celkovým pocitom nevoľnosti. Tieto príznaky môžu byť prejavom zriedkavej, ale závažnej alebo dokonca život ohrozujúcej infekcie, nazývanej nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, ktorá ničí tkanivá pod kožou. Fournierova gangréna sa musí ihneď liečiť.

Starostlivosť o nohy

Ako pri všetkých diabetických pacientoch je aj pre vás dôležité, aby ste si pravidelne kontrolovali nohy a dodržiavali všetky ďalšie opatrenia týkajúce sa starostlivosti o vaše nohy, ktoré vám poradil zdravotnícky odborník.

Funkcia obličiek

Váš lekár skontroluje funkciu vašich obličiek pred začatím liečby Glyxambi a počas liečby ju bude pravidelne kontrolovať.

Glukóza v moči

Počas liečby týmto liekom budete mať vzhľadom na mechanizmus jeho účinku pozitívny výsledok vyšetrenia na prítomnosť cukru vo vašom moči.

Deti a dospelávajúci

Tento liek sa neodporúča pre deti a dospelávajúcich mladších ako 18 rokov, pretože sa u týchto pacientov neskúmal.

Iné lieky a Glyxambi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Predovšetkým máte povedať svojmu lekárovi ak užívate nasledovné lieky:

- ďalšie lieky proti cukrovke ako inzulín alebo sulfonylmočovinu. Váš lekár možno bude chcieť znížiť dávku ostatných liekov, aby sa u vás predišlo výskytu nízkych hladín cukru v krvi.
- lieky, ktoré sa používajú na vylučovanie vody z tela (diuretiká). Váš lekár vás môže požiadať, aby ste prestali užívať Glyxambi.
- lieky, ktoré môžu ovplyvňovať rozklad empagliflozínu alebo linagliptínu vo vašom tele ako rifampicín (antibiotikum na liečbu tuberkulózy) alebo niektoré lieky na liečbu záchvatov (napr. karbamazepín, fenobarbital alebo fenytoín). Účinok prípravku Glyxambi môže poklesnúť.
- lítium, pretože Glyxambi môže znížiť množstvo lítia v krvi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či má Glyxambi škodlivý účinok pre nenarodené dieťa. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu tohto lieku počas gravidity.

Nie je známe, či liečivá tvoriace Glyxambi prechádzajú do ľudského materského mlieka. Nepoužívajte tento liek, ak dojčíte.

Nie je známe, či má Glyxambi účinok na plodnosť u ľudí.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Glyxambi má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Užívanie tohto lieku v kombinácii so sulfonylmočovinou alebo inzulínom môže spôsobiť príliš nízku hladinu cukru v krvi (hypoglykémia), ktorá môže vyvolať príznaky, ako je tras, potenie a zmeny videnia, a môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlo a obsluhovať stroje. Ak počas užívania lieku Glyxambi spozorujete niektorý z týchto príznakov, nevedzte vozidlo ani neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

3. Ako užívať Glyxambi

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Akú dávku užívať

Zvyčajná úvodná dávka je jedna filmom obalená tableta Glyxambi 10 mg/5 mg (10 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu) raz denne.

Váš lekár rozhodne, či vám dávku zvýši na jednu filmom obalenú tabletu prípravku Glyxambi 25 mg/5 mg (25 empagliflozínu a 5 mg linagliptínu) jedenkrát denne. Ak už užívate 25 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu vo forme jednotlivých tabliet a prejdete na Glyxambi, môžete ihneď začať s Glyxambi 25 mg/5 mg.

Porucha funkcie obličiek

Ak máte problémy s obličkami, kontaktujte svojho lekára. Váš lekár môže znížiť dávku alebo sa rozhodnúť pre použitie alternatívneho lieku.

Porucha funkcie pečene

Ak máte závažné problémy s pečeňou, kontaktujte svojho lekára. Glyxambi sa neodporúča a Váš lekár sa môže rozhodnúť pre použitie alternatívneho lieku.

Staršie osoby

Skúsenosti s použitím u pacientov vo veku 75 rokov a starších sú veľmi malé. Liečbu s Glyxambi nezačínajte u pacientov starších ako 75 rokov.

Užívanie tohto lieku

- Tabletu prehltajte vcelku a zapite ju vodou.
- Glyxambi môžete užívať s jedlom alebo bez jedla.
- Tabletu môžete užiť kedykoľvek počas dňa. Pokúste sa však užívať ju v rovnakom čase každý deň. Pomôže vám to zapamätať si, že ju máte užiť.

Lekár môže predpísať Glyxambi spolu s iným antidiabetikom. Zapamätajte si, že všetky lieky musíte užívať podľa pokynov svojho lekára, aby čo najviac prospeli vášmu zdraviu.

Vhodná diéta a cvičenie pomôžu vášmu telu lepšie využiť cukor v krvi. Je dôležité, aby ste počas užívania lieku Glyxambi pokračovali v diéte a v programe cvičenia, ktoré vám odporučil váš lekár.

Ak užijete viac Glyxambi, ako máte

Ak užijete viac tohto lieku, ako máte, okamžite to povedzte lekárovi alebo okamžite choďte do nemocnice. Balenie lieku si zoberte so sebou.

Ak zabudnete užiť Glyxambi

Čo máte urobiť, ak zabudnete užiť tabletu, závisí od toho, koľko času zostáva do vašej ďalšej dávky.

- Ak do vašej nasledujúcej dávky ostáva 12 alebo viac hodín, Glyxambi užite, hneď ako si spomeniete. Potom užite svoju nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase;
- Ak do vašej nasledujúcej dávky ostáva menej ako 12 hodín, zabudnutú dávku preskočte. Potom užite svoju nasledujúcu dávku vo zvyčajnom čase;
- Neužívajte dvojnásobnú dávku lieku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Glyxambi

Tento liek neprestaňte užívať bez toho, aby ste sa najprv poradili so svojim lekárom. Ak prestanete užívať Glyxambi, vaša hladina cukru v krvi sa môže zvýšiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Ak sa u vás prejaví niektorý z nasledovných vedľajších účinkov, ihneď kontaktujte lekára alebo vyhľadajte najbližšiu nemocnicu:

Diabetická ketoacidóza, zriedkavý výskyt (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

Toto sú prejavy diabetickkej ketoacidózy (pozri tiež časť 2, Upozornenia a opatrenia):

- zvýšené hladiny „ketónových látok“ vo vašom moči alebo v krvi,
- rýchle chudnutie,
- nevoľnosť alebo vracanie,
- bolesti brucha,
- nadmerný smäd,
- rýchle a hlboké dýchanie,
- zmätenosť,
- nezvyčajná ospalosť alebo únava,
- sladký zápach z úst, sladká či kovová chuť v ústach alebo nezvyčajný zápach moču alebo potu.

Tieto príznaky sa môžu vyskytnúť bez ohľadu na hladinu glukózy v krvi. Váš lekár môže rozhodnúť o dočasnom alebo trvalom ukončení vašej liečby týmto liekom.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite kontaktujte svojho lekára:

Alergické reakcie, pozorujú sa menej často (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

Tento liek môže spôsobiť alergické reakcie, ktoré môžu byť závažne, vrátane žihľavky (urtikária; frekvencia výskytu zriedkavá) a opuchu tváre, pier, jazyka a hrdla, čo môže spôsobiť ťažkosti s dýchaním alebo prehĺtaním (angioedém).

Zápal podžalúdkovej žľazy (pankreatitída), ktorý sa pozoruje menej často

Tento liek môže spôsobiť pankreatitídu, ktorá zvyčajne pretrváva, závažnú bolesť brucha, ktorá vám môže vystreľovať do chrbta, často sprevádzané nevoľnosťou alebo vracaním. Váš lekár bude musieť zmeniť vašu liečbu.

Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia), pozorovaná často (môže postihovať menej ako 1 zo 10 osôb)

Ak Glyxambi užívate s iným liekom, ktorý spôsobuje nízku hladinu cukru v krvi, ako je sulfonylmočovina alebo inzulín, riziko, že sa u vás objaví nízka hladina cukru v krvi, je vyššie (hypoglykémia). Tieto prejavy príliš nízkej hladiny cukru v krvi môžu zahŕňať:

- tras, potenie, pocit veľkej úzkosti alebo zmätenosti, rýchly tlkot srdca,
- veľký hlad, bolesť hlavy.

Váš lekár vám povie, ako sa lieči nízka hladina cukru v krvi a čo máte urobiť, ak sa u vás vyskytne niektorý z prejavov uvedených vyššie. Ak sa u vás objavia príznaky nízkej hladiny cukru v krvi, užite tabletu s obsahom glukózy, zjedzte jedlo s vysokým obsahom cukru alebo vypite ovocnú šťavu. Ak je to možné, odmerajte si hladinu cukru v krvi a oddýchnite si.

Infekcia močových ciest, častý výskyt

Prejavmi infekcie močových ciest sú:

- pocit pálenia pri močení,
- zakalený moč,
- bolesť v panve alebo bolesť v strednej časti chrbta (v prípade infekcie obličiek).

Prejavy nutkania na močenie alebo častejšieho močenia môžu byť spôsobené mechanizmom účinku lieku, ale keďže môžu byť aj prejavmi infekcie močových ciest, kontaktujte svojho lekára aj v prípade, ak spozorujete zvýšený výskyt takýchto príznakov.

Strata telesných tekutín (dehydratácia), pozorovaná menej často.

Neexistujú špecifické prejavy dehydratácie, môžu však zahŕňať:

- nezvyčajný smäd,
- pociťovanie závratu alebo závrat po postavení sa,
- mdlobu alebo stratu vedomia,

Ďalšie vedľajšie účinky počas užívania Glyxambi:

Časté

- kvasinková infekcia pohlavných orgánov, ako aftózny zápal,
- zápal nosa alebo hrdla (nazofaryngitída),
- kašeľ,
- vylučovanie väčšieho objemu moču ako zvyčajne alebo častejšia potreba močiť,
- svrbenie,
- kožná vyrážka,
- zvýšená hladina krvného enzýmu amylázy,
- zvýšená hladina pankreatického enzýmu lipázy,
- smäd,
- zápcha.

Menej časté

- napätie alebo bolesť pri vyprázdňovaní močového mechúra.
- laboratórne vyšetrenie krvi môže preukázať zmeny hladín tuku v krvi, nárast počtu červených krviniek (zvýšený hematokrit) a zmeny súvisiace s funkciou obličiek (pokles rýchlosti filtrácie a zvýšený kreatinín v krvi)

Zriedkavé

- sucho v ústach,
- nekrotizujúca fasciitída perinea alebo Fournierova gangréna, závažná infekcia mäkkých tkanív pohlavných orgánov alebo v oblasti medzi pohlavnými orgánmi a konečníkom.

Veľmi zriedkavé

- zápal obličiek (tubulointerstiálna nefritída).

Neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- tvorba pľuzgierov na pokožke (bulózný pemfigoid).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Glyxambi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že obal je poškodený alebo vykazuje známky použitia.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Glyxambi obsahuje

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obalené tablety

- Liečivami sú empagliflozín a linagliptín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: manitol (E421), hydrolyzát (kukuričného) škrobu, kukuričný škrob, kopovidón, krosopovidón, mastenec a stearát horečnatý.
Filmový obal: hypromelóza, manitol (E421), mastenec, oxid titaničitý (E171), makrogol 6000 and žltý oxid železitý (E172).

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obalené tablety

- Liečivami sú empagliflozín a linagliptín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg empagliflozínu a 5 mg linagliptínu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: manitol (E421), hydrolyzát (kukuričného) škrobu, kukuričný škrob, kopovidón, krosopovidón, mastenec a stearát horečnatý.
Filmový obal: hypromelóza, manitol (E421), mastenec, oxid titaničitý (E171), makrogol 6000 a červený oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Glyxambi a obsah balenia

Glyxambi 10 mg/5 mg filmom obalené tablety sú svetložlté, ploché, filmom obalené tablety v tvare zaobleného trojuholníka. Na jednej strane majú „10/5“ a logo Boehringer Ingelheim na druhej strane. Každá strana tablety má dĺžku 8 mm.

Glyxambi 25 mg/5 mg filmom obalené tablety sú svetloružové, ploché, filmom obalené tablety v tvare zaobleného trojuholníka. Na jednej strane majú „25/5“ a logo Boehringer Ingelheim na druhej strane. Každá strana tablety má dĺžku 8 mm.

Tablety Glyxambi sú dostupné v PVC/PVDC/hliníkových blistroch s perforáciou umožňujúcou oddelenie jednotlivých dávok.

Veľkosti balenia po 7 x 1, 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 70 x 1, 90 x 1 a 100 x 1 filmom obalenej tablete.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Rottendorf Pharma GmbH
Ostenfelder Strasse 51 – 61
59320 Ennigerloh
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.